

Saarland Klinik kreuznacher diakonie Fliedner Neunkirchen

Abteilung Innere Medizin

Theodor-Fliedner Strasse 12

66538 Neunkirchen

Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. M. Frank

**Über die Wirksamkeit einer oralen Behandlung von
insulinpflichtigen Typ 2-Diabetikern mit Acarbose zur
Vermeidung von Zwischenmahlzeiten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin 2014

vorgelegt

von

Oliver Frey

geboren am 23.06.1968 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung/Summary.....	1
1.1.	Über die Wirksamkeit einer oralen Therapie von insulinpflichtigen Typ 2-Diabetikern mit Acarbose zur Vermeidung von Zwischenmahlzeiten.....	1
1.2.	About the effectiveness of an oral Acarbose therapy on insulin mandatory type 2 diabetics to avoid between-meal snacking	6
II.	Einleitung.....	11
2.1.	Typ-2-Diabetes	11
2.2.	Digestion und Resorption von Kohlenhydraten	12
2.3.	Das Konzept der Glucosidase-Inhibition.....	13
2.4.	Wirkprinzip der Acarbose.....	14
III.	Fragestellung.....	16
IV.	Material und Methoden.....	17
4.1.	Auswahlkriterien der Probanden	17
4.2.	Klinische Daten der Probanden	19
4.3.	Versuchsablauf	21
4.4.	Zeitplan	22
4.5.	Gewinnung und Weiterverarbeitung der Blutproben	23
4.5.1.	Blutentnahme zur Blutglucosebestimmung	23
4.5.2.	Blutentnahme zur Bestimmung der übrigen Parameter	23
4.6.	Analytische Verfahren	23
4.6.1.	Bestimmung der Blutglucosekonzentration	23
4.6.2.	Bestimmung von PAI-1	24
4.6.3.	Bestimmung von Faktor VII	25
4.6.4.	Bestimmung von Fibrinogen.....	25

4.6.5.	Bestimmung des Seruminsulin.....	26
4.6.6.	Bestimmung der Uringlucose.....	26
4.6.7.	Bestimmung des HbA1c.....	27
V.	Statistik	28
5.1.	Fallzahlbegründung	28
5.2.	Randomisierung.....	28
5.3.	Voraussetzungen zur Auswertung.....	29
5.4.	Biometrische Analysemethoden	29
VI.	Ergebnisse.....	30
6.1.	Blutglucose	30
6.2.	Seruminsulin	37
6.3.	Fibrinogen.....	41
6.4.	PAI-1.....	42
6.5.	Faktor VII	45
6.6.	Glucose im Urin.....	47
6.7.	Verträglichkeit und unerwünschte Nebenwirkungen	48
6.8.	Laboranalyse.....	48
VII.	Diskussion.....	49
VIII.	Einzelkurven	55
IX.	Literaturverzeichnis	78

X.	Dank und Publikationen	85
10.1	Dank.....	85
10.2	Publikationen.....	85
XI.	Lebenslauf.....	87

I. Zusammenfassung/Summary

1.1 Über die Wirksamkeit einer oralen Therapie von insulinpflichtigen Typ 2 – Diabetikern mit Acarbose zur Vermeidung von Zwischenmahlzeiten

Mit Entdeckung und Isolierung des Insulins 1921 durch CHARLES HERBERT BEST und Sir FREDERICK GRANT BANTING gelang ein entscheidender Durchbruch in der Diabetesbehandlung. Es stellte sich jedoch heraus, dass eine Insulinbehandlung auch negative Folgen mit sich brachte. Spätestens seit der Unterscheidung in Typ 1- und Typ 2-Diabetiker war festzustellen, dass eine reine Insulintherapie zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen in Form von Hypoglykämien hervorrief. Dies führte dazu, dass diese Patienten entweder durch starre Abfolge von Insulininjektionen und Nahrungsaufnahme, oder durch strenge Einhaltung zusätzlicher Nahrungsaufnahmen (Zwischenmahlzeiten) in ihrem persönlichen Tagesablauf stark eingeschränkt waren. Durch die industrielle Weiterentwicklung des Insulins konnte das Problem für Typ 1-Diabetiker weitestgehend gelöst werden. Typ 2-Diabetiker jedoch sind mit Beginn der Insulintherapie wegen der noch bestehenden Eigeninsulinproduktion vermehrt an starre Schemata in ihrer Behandlung gebunden. Dies stellt einen erheblichen Eingriff in das tägliche Leben und somit eine Einschränkung der Lebensqualität dar. Zusätzlich haben prognostische Studien zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt, dass insbesondere in Industrie- und Schwellenländern in den folgenden Jahren mit einem fast linearen Anstieg der Anzahl der Typ 2-Diabetiker zu rechnen ist und somit epidemische Ausmaße erreicht werden (Diabetes Atlas, 3rd edition, 2006). Heute schon gehört der Diabetes mellitus in den meisten Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen. Die Ursache findet sich bei unzureichend eingestellten Diabetikern im Auftreten von Komplikationen wie etwa Neuropathie, Niereninsuffizienz, Verlust des Sehvermögens und makrovaskulären Komplikationen (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT), 1993; OHKUBO et al., 1995; UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), 1998; HUXLEY et al., 2006; HAFFNER et al., 1998). Letztere stellen die häufigste Todesursache dar (NISKANEN et al., 1998). Darüber hinaus wurde eine enge Korrelation zwischen einem unzureichend eingestellten Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Depression beschrieben (LUSTMANN, CLOUSE, 2005; ANDERSON et al., 2001), die wiederum erhebliche Hindernisse für die effektive Behandlung des Diabetes mellitus schaffen kann. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine intensive Behandlung des Diabetes mellitus das Auftreten bzw. das Voranschreiten mikrovaskulärer Komplikationen deutlich verringern kann

(Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; OHKUBO et al., 1995; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995). Darüber hinaus senkt eine intensive glykämische Kontrolle bei Typ 1 Diabetikern bzw. Menschen mit einer gestörten Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (HAHNEFELD et al., 2004; NATHAN et al., 2005). Offensichtlich gibt es keinen glykämischen Schwellenwert für die Reduktion mikro- bzw. makrovaskulärer Komplikationen; das heißt je niedriger die Konzentration an glycosyliertem Hämoglobin (HbA1c), desto geringer das Risiko (STETTLER et al., 2006). Die progressive Beziehung zwischen Plasmaglukosespiegel und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reicht bis weit in den nichtdiabetischen Bereich hinein (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1996; STRATTON et al., 2000; KHAW et al., 2001; DECODE Study Group, 2001; NAKAGAMI et al., 2006). In einer von STETTLER et al. durchgeführten Metaanalyse wurde gezeigt, dass eine Verbesserung der Glucoseeinstellung die Inzidenz makrovaskulärer Ereignisse bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern signifikant verringert (STETTLER et al., 2006). Bis vor kurzem konzentrierte sich die Behandlung noch auf die Senkung des HbA1c-Spiegels, wobei ein besonderes Augenmerk auf der Nüchternplasmaglukose lag (NATHAN et al., 2006). Eine Kontrolle der Nüchternhyperglykämie ist zwar notwendig, reicht jedoch nicht aus, um eine optimale Glukoseeinstellung zu erzielen. Es mehren sich die Daten, die darauf hinweisen, dass eine Reduzierung der postprandialen Plasmaglukoseauslenkungen für das Erreichen des HbA1c-Zielwertes ebenso wichtig oder möglicherweise sogar noch wichtiger ist (OHKUBO et al., 1995; SHIRAIWA et al., 2005; LEVITAN et al., 2004; HAHNEFELD et al., 2004; WOERLE et al., 2007; HAHNEFELD et al., 1999).

Im Horizont dieser Erkenntnisse wurde diese Studie konzipiert. Es gilt zu eruieren, ob mit dem Alpha-Glucosidase Inhibitor Acarbose (Bay g 5421) die Möglichkeit besteht, auf Zwischenmahlzeiten zu verzichten und die auf zwei Mahlzeiten verteilte Kohlenhydratmenge in einer Mahlzeit zusammenzufassen. Ziel war es, auf diesem Weg eine Erleichterung der Diätvorschriften und einen individuelleren Tagesablauf für Typ 2-Diabetiker zu kreieren. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob der postprandiale Glukoseanstieg signifikant zu reduzieren ist, um die durch postprandiale Hyperglykämien entstehenden Komplikationen zu minimieren.

Acarbose ist ein gentechnologisch aus Actinoplanes-Stämmen gewonnenes Pseudotetrasaccharid, das die intestinale Alpha-Glucosidasen kompetitiv hemmt. Dadurch wird die Kohlenhydratresorption verzögert, was zu einem langsameren Anstieg des postprandialen Blutgluco-

sespiegels führt. Somit wäre eine morgendliche Insulininjektion ausreichend, den nun langsamer ansteigenden Blutglucosespiegel ohne weitere Maßnahmen (zusätzliche Injektion von Insulin, zusätzliche Mahlzeit) zu regulieren.

In diese Studie wurden insgesamt 24 insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker beiderlei Geschlechts aufgenommen. Die individuelle Insulintherapie (konservative Therapie, Basis-Bolus Konzept oder diätetische Anpassung) wurde in die Studie übernommen und während des Verlaufs nicht geändert. Lediglich bei Vorhandensein einer zusätzlichen oralen antidiabetischen Therapie wurde diese drei Tage vor Studienbeginn abgesetzt.

Unter randomisierten Bedingungen kamen die Patienten an vier aufeinander folgenden Vormittagen in die Klinik. Hier erhielten sie an zwei Tagen um 7:30 Uhr ein an den Richtlinien der DDG orientiertes Frühstück (55% Kohlenhydrate, 15% Eiweiß, 30 % Fett) gemäß ihren Essgewohnheiten zu Hause mit und ohne 100 mg Acarbose inklusive einer Zwischenmahlzeit um 9.30 Uhr. An den beiden anderen Tagen wurden die Broteinheiten der Zwischenmahlzeit in das Frühstück um 7.30 Uhr integriert und wieder mit bzw. ohne 100 mg Acarbose verzehrt. An allen vier Untersuchungstagen spritzten die Patienten um 7.00 Uhr ihr übliches Insulin, welches auf ihre individuellen Bedürfnisse abgestimmt war. Die am ersten Untersuchungstag gewählte Dosis wurde an den folgenden Tagen beibehalten und nicht mehr verändert.

In der Zeit von 7.00 Uhr bis 11.00 Uhr wurde halbstündlich Blutglucosekontrollen durchgeführt. Zusätzlich wurden an den Zeitpunkten 7.00 Uhr, 9.00 Uhr und 11.00 Uhr der Harnzucker, der Plasmainsulinspiegel sowie die Laborparameter Faktor VII, PAI-1 und Fibrinogen bestimmt.

Vor Beginn und nach Abschluss der vier Versuchstage wurden die Patienten körperlich untersucht sowie ein Sicherheitslabor (kleines Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberstatus, Kreatinin, Harnstoff, Ketonkörper im Urin, Eiweiß im Urin, Fibrinogen und HbA1c) erhoben.

Als Hauptkriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit definierten wir den Blutglucosewert 90 min. nach dem ersten Frühstück (7.30 Uhr) sowie die Fläche unter dem Funktionsverlauf der Blutglucosemittelwerte. Zusätzlich wurden die Mittelwerte der Blutglucoseverläufe aller Zeitpunkte jeder Gruppe miteinander verglichen. Nebenzielvariable ist der postprandiale Plasmainsulinverlauf und der Verlauf der Gerinnungsparameter Fibrinogen, PAI-1 und Faktor VII im Vergleich zu den Verläufen der Blutglucose.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass ein deutlicher Effekt von Acarbose gegenüber Placebo auf den Verlauf des postprandialen Blutglucosespiegels festzustellen ist. Der Ver-

gleich der Placebogruppen mit den Verumgruppen zeigt eine stetig niedrigere Blutglucose der Verumgruppen. Dies vor allem bei dem in der als Hauptkriterium definierten Größe „Serumglucose nach 90 Minuten“. Hier liegt die Acarbosegruppe bei einem Frühstück um 34 mg/dl unter der Placebogruppe, bei Frühstück und Zwischenmahlzeit beträgt der Wert 38.8 mg/dl. Dies bedeutet einen postprandialen Blutglucoseanstieg nach 90 Minuten mit Acarbose von 24.6%, unter Placebo von 51.7%. Insbesondere der Vergleich der Funktionsverläufe der beiden Behandlungsformen A (Acarbose + Frühstück) und D (Placebo + Frühstück + Zwischenmahlzeit) zeigt, dass ein signifikanter Unterschied im Sinne der Studienintention besteht (A: 598.2 (mg/dl) x h; D: 692.1 (mg/dl) x h). Zusätzlich liegen die Placebogruppen bei der letzten Messung um 11.00 Uhr alle über den Verumgruppen, was den Effekt von Acarbose deutlich hervorhebt.

Das Hauptkriterium zur Prüfung der Wirksamkeit von Acarbose wurde erfüllt.

Beim Vergleich der Seruminsulinverläufe konnte festgestellt werden, dass der Plasmainsulinanstieg unter Placebogabe und Einnahme einer Zwischenmahlzeit höher ist (61,0 mU/ml) als nach einem Gesamtfrühstück (52,6 mU/ml) und in beiden Regimen unter Acarbose vermindert ist (52,6 mU/ml und 49,2 mU/ml).

Der Vergleich der übrigen Laborparameter erbrachte keine weiteren Informationen, signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Die für Acarbose als typisch beschriebenen Nebenwirkungen wie Flatulenz, Meteorismus und weiche Stühle bis hin zu Diarrhoe wurden von den teilnehmenden Probanden nicht beschrieben. Die Dosierung von Acarbose wurde gut toleriert. Ein weiterer Aspekt, nämlich das Auftreten von Hypoglycämien, konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

Mit Acarbose ist es insulinpflichtigen Typ 2-Diabetikern möglich, auf eine Zwischenmahlzeit im Laufe des Vormittags zu verzichten und stattdessen die auf gewöhnlich zwei Mahlzeiten verteilte Kohlenhydratmenge auf einmal mit einem Frühstück zu sich zu nehmen. Dies muss nicht zwingend dauerhaft in Form eines neuen antidiabetischen Regimes erfolgen, sondern kann vom Diabetiker selbst nach individuellen Vorstellungen variabel gehandhabt werden. Bei einer mittleren Dosierung von einmalig 100 mg Acarbose kann auf eine einschleichende Medikation verzichtet werden, ohne mit erheblichen intestinalen Nebenwirkungen rechnen zu müssen. Dieses Ergebnis stellt eine große Erleichterung und Auflockerung der täglichen Diätvorschriften dar. Diabetiker können eine größere Menge Kohlenhydrate auf einmal zu sich

nehmen, ohne einen postprandial stärkeren Blutglucoseanstieg zu provozieren. Ein zweiter postprandialer Anstieg, durch die Zwischenmahlzeit hervorgerufen, kann vermieden werden. Eine Erhöhung der morgendlichen Insulinmenge ist ebenfalls nicht erforderlich, da postprandial keine erhöhten Blutglucosewerte zu erwarten sind, welche der Regulierung bedürfen. Zusätzlich ist somit auch ein erhöhtes Risiko der Hypoglykämie durch angepasste erhöhte Insulindosen ausgeschlossen. Da die Qualität der Stoffwechsellage maßgeblich von postprandialen Blutglucosespitzen beeinflusst wird, könnte Acarbose zu einer Stabilisierung bzw. Verbesserung dieser beitragen. Mit Verbesserung der Stoffwechsellage, welche zusätzlich einen maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen besitzt, könnte Acarbose zur Reduzierung von diabetischen Spätfolgen beitragen. Da die Untersuchungen ausschließlich am Vormittag durchführten und auf die Zeit nach dem Frühstück beschränkt wurde, sollten weiterführende Studien für den Nachmittag und den Abend folgen, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Mittag und Abendessen zu dokumentieren. Ein weiteres Kriterium wäre der Versuch, die Broteinheiten der Zwischenmahlzeit vollends einzusparen, um dem Typ 2-Diabetiker unnötige zusätzliche Kalorienzufuhr zu ersparen.

1.2 About the effectiveness of an oral Acarbose therapy on insulin mandatory type 2 diabetics to avoid between-meal snacking

With the discovery and isolation of insulin in 1921 by Charles Herbert Best and Sir Frederick Grant Banting a decisive breakthrough on the treatment of diabetes had been achieved. However, it was discovered later on, that an insulin therapy also bore negative effects. Since the differentiation into type 1 and 2 diabetics it became evident that a sole insulin therapy caused life threatening side effects such as hypoglycemia. This caused patients either following a strict plan of insulin injections and diet or their daily routine was extremely limited by following a firm diet plan (in between meals). With the further industrial development of insulin this problem could be resolved for type 1 diabetics up to a relatively large extent. However, when beginning with an insulin therapy type 2 diabetics are still tied to fixed treatment schemes due to personal insulin production. This means a considerable intervention into daily life and thus a limited quality of life. In addition, prognostic studies on the epidemiology of diabetes mellitus type 2 showed that especially in industrial and fast developing nations an almost linear increase in the number of type 2 diabetics and thus an epidemic extension can be expected in the coming years (see also Diabetes Atlas, 3rd edition 2006). Already today, diabetes mellitus is the main cause of death in most industrial nations.. Said cause is represented on insufficiently adjusted diabetics by showing complications such as neuropathy, kidney insufficiency, loss of sight, and macrovascular complications (see also Diabetes Control and Complications Trial Research Group DCCT, 1993; OKHUBO et al., 1995; UK Prospective Diabetes Study Group UKPDS, 1998; HUXLEY et al., 2006; HAFFNER et al., 1998). The latter represent the most common cause of death (see also NISKANEN et al., 1998). In addition, a close correlation between an insufficiently adjusted diabetes mellitus and the appearance of a depression was described (see also LUSTMANN, CLOUSE, 2005, Anderson et al., 2001) which in return may create considerable obstacles on an effective treatment of diabetes mellitus. Clinical studies showed that an intensive treatment of diabetes mellitus can considerably reduce the appearance or the progression of microvascular complications respectively (see also Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; OHKUBO et al., 1995, UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1996). Furthermore, an intensive glycemic control on type 1 diabetics respectively persons with an impaired glucose tolerance (see also impaired glucose tolerance, IGT) lowers the risk of the appearance of cardiovascular diseases (see also HAHNEFELD et al., 2004; NATHAN et al., 2005). It is obvious that there is no

glycemic threshold value for the reduction of micro- respectively macrovascular complications; this means the lower the value of glycolised hemoglobine (HbA1c), the lower the risk (Stettler et al.; 2006). The progressive relation between plasma glucose level and the risk of cardiovascular diseases reaches deep into the non-diabetical sector (see also Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1996; STRATTON et al., 2000; KHAW et al., 2001; DECODE Study Group, 2001; NAKAGAMI et al., 2006). A meta analysis held by STETTLER showed that an improvement of the glucose adjustment reduces significantly the incidence of macrovascular events with type 1 and 2 diabetics (STETTLER et al., 2006). Until recently the treatment concentrated on the reduction of the HbA1c level with particular focus on the plain plasma glucose (NATHAN et al., 2006). Though a control of plain hyperglycemia is necessary, yet it is insufficient to achieve a perfect glucose adjustment. Evidence is summing up indicating that a reduction of postprandial plasma glucose deviations are as well as important or perhaps even more than that to achieve the HbA1c target value (see also OHKUBO et al., 1995; SHIRAIWA et al., 2005; LEVITAN et al., 2004; HAHNEFELD et al., 2004; WOERLE et al., 2007; HAHNEFELD et al., 1999).

Because of that reason a study had been concepted to investigate if there is a possibility with the alpha glucosidase inhibitor Acarbose (Bay g 5421) to abstain from between meals and to combine the amount of carbon hydrates spread on two meals into one meal. It was our goal to create by this method to ease up the diet plan as well as a more individual daily routine for type 2 diabetics. In addition, it was also to be examined if the postprandial glucose increase is to be reduced significantly in order to minimise the complications caused by postprandial hyperglycemia.

Acarbose is a pseudo tetrasaccharide genealogically produced from actinoplanes strains which competitively inhibits the intestinal alpha glucosidases. As such the carbon hydrate resorption is slowed down which leads to a slower increase of the postprandial blood sugar level. Thus only one insulin injection in the morning would be sufficient to regulate the blood sugar level without further measures (additional insulin injections, additonal meal). For this study 24 insulin mandatory type 2 diabetics of both gender were registered. The individual insulin therapy (conservative therapy, basis-bolus concept or dietetic adjustment) was taken over into the therapy, no changes were applied during the course of the study yet was discontinued three days prior to the commencement of it only when an additional oral antidiabetic therapy existed.

Under randomised conditions, the patients came to the clinic during four consecutive mornings. Here breakfast according to the regulations of the DDG was handed out at 07:30 in the morning for two days (55% carbon hydrates, 15% proteins, 30% fat) which was then carried back home and eaten there corresponding to the personal eating habits as well as a between meal for 09:30, Acarbose was not handed out. During the two other days the bread units of the between meal got integrated into the 07:30 breakfast and were consumed again with respectively without 100mg Acarbose. During the entire investigating period all patients received their usual insulin injections at 07.00 a.m. corresponding to their individual requirements. The dose chosen on the first examination day remained unchanged during the following days.

During the time between 07:00 and 10:00 in the morning blood sugar samples were taken every 30 minutes. In addition, at 07:00, 09:00 and 11:00 a.m. the urine sugar, the plasma insulin level as well as the laboratory parameter factors VII, PAI-1 and fibrinogen were determined.

Before the four trial days started and after their end too, all patients were examined physically as well as a safety lab (small blood count, clotting status, liver status, creatinin, urine substance, urine ceton bodies, urine proteines, fibrinogen, and HbA1c) got established.

We determined as a main criteria to judge the effectiveness the blood glucose value 90 minutes after the first breakfast at 07:30 a.m. as well as the surface below the functional course of the average blood sugar values. In addition, the average values of the blood sugar values of all times of each group were compared to each other. Side target variables are the postprandial plasmainsulin course and the course of the clotting parameter fibrinogen, PAI-1 and factor VII in comparison to the courses of blood glucose.

The results of our study show that a significant Acarbose effect against placebo on the course of the postprandial blood sugar level is to be ascertained. The comparison of the placebo groups with the verum groups shows a constantly lower blood sugar concentration of the verum groups, especially in the as a main criteria defined quantity "Serum glucose after 90 minutes". Here, the Acarbose group is during breakfast by 34 mg per dl below the placebo group, while the value is 38,8 mg per dl for breakfast and between meal. This means a post prandial blood sugar increase after 90 minutes of 24,6% with Acarbose and 51,7% with placebo. In particular, the comparison of the functional courses of both forms of treatment A

(Acarbose + breakfast) and D (placebo + breakfast + between meal) demonstrates that there is significant difference corresponding to the intention of the study (A: 598,2 (mg/dl) x h; D: 692,1 (mg/dl) x h). Furthermore, during measurement at 11:00 a.m. all placebo groups were higher than the verum groups which considerably significantly outlines the effect of Acarbose.

The main criteria of the examination on the effectiveness of Acarbose had been accomplished.

When comparing the courses of the serum insulin, we discovered that the increase of plasma insulin when adding placebo and taking a between meal is higher (61,0 mU/ml) than after a full breakfast (52,6 mU/ml) and reduced in both regimes under Acarbose (52,6 mU/ml and 49,2 mU/ml).

The comparison of the remaining laboratory parameters did not produce any further information, there were no significant differences.

The side effects typical for Acarbose such as flatulence, meteorism and soft stool up to diarrheha were not noticed by the participants. The dosage of Acarbose was tolerated well. Another aspect, the appearance of hypo glycemias, was not observed either.

With Acarbose, insulin mandatory type 2 diabetics have now the possibility to refrain from a between meal in the morning and to take the amount of carbon hydrate usually split over two meals now with breakfast only. There is no stringent antidiabetic rule to follow, but can be individually created by the diabetic himself. With a medium dosage of 100 mg Acarbose a creeping medication can be avoided without facing the risk of considerable intestinal side effects. This result represents a great improvement and eases the daily dietary pattern. Diabetics are able to take a larger portion of carbon hydrate without provoking a stronger post prandial blood sugar increase. A second postprandial increase caused by a between meal can be avoided. An increase of the insulin amount in the morning is not necessary either as no increased blood sugar values are to be expected postprandially. In addition, an elevated risk of hypoglycemia is excluded due to increased and adjusted insulin doses. Since the quality of the metabolism level is considerably influenced by postprandial blood sugar injections, Acarbose could contribute to a stabilisation respectively improvement as such. With the improvement

of the metabolism level which has a considerable influence on the development of diabetical follow up diseases Acarbose could contribute to a reduction of diabetic long-term effects.

As all examinations were done in the morning and were limited to the period after breakfast, further studies for the afternoon as well as the night should follow to be able to document the transferability of the results for lunch and dinner. Another criteria would be the attempt to completely spare the bread units of the between meals to save the type 2 diabetic an unnecessary additional supply of calories.

II. Einleitung

2.1 Typ 2-Diabetes

In der Klinik unterscheidet man Typ 1- und Typ 2-Diabetes.

Der Typ 1-Diabetes definiert sich durch einen absoluten Insulinmangel im Rahmen einer Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas ohne Einschränkung der Insulinsensitivität. Daher ist eine Behandlung mit Insulin von Beginn an notwendig.

Der Typ 2-Diabetes hingegen ist durch eine variable Kombination aus relativem Insulinmangel und Einschränkung der Insulinsensitivität (Insulinresistenz) der wichtigsten Zielgewebe (Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe) gekennzeichnet. Bevor ein Typ-2-Diabetes auftritt, liegt das so genannte metabolische Syndrom (HAHNEFELD, 1996) vor. Es ist gekennzeichnet durch eine angeborene, vorwiegend muskuläre Unterempfindlichkeit gegenüber dem körpereigenen Insulin. Verstärkt wird diese Unterempfindlichkeit durch eine erworbene Insulinresistenz infolge Übergewicht und Bewegungsmangel. Dies führt dazu, dass zur optimalen Glucoseverwertung erhöhte Insulinspiegel erforderlich werden. Hohe Insulinspiegel wiederum können bei Diabetikern das Hungergefühl erhöhen. Bewegungsmangel und Übergewicht führen zu einer funktionellen Leptinresistenz. Dadurch wird das Hungergefühl gefördert, was zu einer zusätzlichen Nahrungsaufnahme führt. Zusätzlich vermindern hohe Insulinspiegel die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren (Down-Regulation), was die Insulinresistenz verstärkt (Turner et al, 1979). Um trotzdem eine Glucoseverwertung aufrecht zu erhalten, muss der Insulinspiegel erneut gesteigert werden, der Kreislauf beginnt somit von vorn (Circulus vitiosus).

Das primäre therapeutische Prinzip zur Behandlung des Typ 2-Diabetes muss daher die Beseitigung der Hyperalimentation und Fettsucht sein in Form von Ernährungsumstellung, Bewegung, Gewichtsreduktion und Schulung. Greift dieses Regime nicht, muss in einer nächsten Stufe eine orale antidiabetische Therapie etabliert werden. Sollte diese auch nicht ausreichen, muss unterstützend mit exogen zugeführtem Insulin die Blutglucose reguliert werden.

2.2 Digestion und Resorption von Kohlenhydraten

Kohlenhydrate liegen in der Nahrung gewöhnlich als Di-, Oligo- und Polysaccharide vor. Zu den Polysacchariden zählen Stärke, welche mit 60% den Hauptbestandteil ausmacht, Glycogen, Cellulose und Inulin. Polysaccharide bestehen in der Regel aus einer oder zwei unterschiedlichen Monosaccharideinheiten (SCHMITT, 1987). Als wesentlichen Bestandteil der westlichen Kost sind die Laktose, ein mit 50 g/l in der Milch vorkommendes Disaccharid und die Saccharose, bestehend aus Glucose und Fruktose, mit Vorkommen in den Zuckerrüben, zu nennen (PULS, 1990). Da diese Zucker nicht direkt aus der Nahrung aufgenommen werden können, müssen sie mittels enzymatischer Hydrolyse zu Monosacchariden (Glucose, Fructose, Galaktose) gespalten werden (GRAY, 1983). Nach Passage des Pylorus werden sie von der Dünndarmschleimhaut resorbiert und über die Mesenterial- und Portalvene der Leber zugeführt. Dort werden diese teilweise aufgenommen oder dem transhepatischen Kreislauf zugeführt. Dies führt zu einem Anstieg des Blutglucosespiegels (PULS, 1990).

Die enzymatische Spaltung von Stärke beginnt bereits in der Mundhöhle durch die im Speichel vorkommende Amylase. Da die Nahrungsbestandteile nur kurzzeitig Kontakt zum Speichel haben und die Speichelamylase im sauren Milieu des Magens inaktiviert wird, beginnt die eigentliche Verdauung im Dünndarm mit der im Pankreassaft enthaltenen Alpha-Amylase. Dabei entstehen Spaltprodukte in Form von Dextrinen, Maltotriose und Maltose. Diese werden von in der Membran der Mikrozyten der Darmschleimhaut lokalisierten Alpha-Glucosidasen zu Glucose abgebaut (GRAY, 1983).

Saccharose wird durch das Enzym Saccharase zu gleichen Teilen in Glucose und Fruktose hydrolysiert.

Lactose wird durch das Enzym Lactase, eine Beta-Galactosidase, in Glucose und Galactose gespalten (PULS 1990).

Ein Teil der Kohlenhydrate wird von Bakterien abgebaut, die sich im unteren Dünndarm und Colon physiologischerweise befinden. Dabei handelt es sich einerseits um Kohlenhydrate wie z.B. Stachyose und Rhamnose, welche in Bohnen und Kohl vorkommen, für die es keine Enzyme in der Darmschleimhaut gibt, und andererseits um einen Anteil von 3%-5% der Kohlenhydrate, welcher physiologischerweise nicht hydrolysiert wird (GRAY, 1983). Endprodukt dieser bakteriellen Fermentation sind niedere Fettsäuren (Azetat, Propionsäure, Milchsäure) und Gase (CO₂, H₂, CH₃). Hierdurch entsteht für den Körper ein Energieverlust, der jedoch vernachlässigbar klein ist (PULS, 1990).

2.3 Das Konzept der Glucosidase-Inhibition

Der postprandiale Anstieg der Blutglucose hängt nicht nur von der aufgenommenen Menge an Kohlenhydraten ab, sondern wird auch von der Zusammensetzung des Speisebreis, dem Fettgehalt, der Flüssigkeitsaufnahme, der Anzahl von Faserstoffen und der Geschwindigkeit der Magen-Darm-Passage bestimmt (LAUBE, 1982). Aufgrund der großen Aktivität der Alpha-Glucosidasen im Dünndarm werden Stärke und Saccharose recht schnell zu resorbierbaren Monosacchariden gespalten (PULS, 1990), was wiederum zu einem Anstieg von Blutglucose und Insulinkonzentration führt.

Aus diesem Grund schlug PULS 1969 ein neues Konzept zur Behandlung dieser postprandialen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie vor. Dieses sah die Hemmung der kohlenhydratspaltenden Enzyme im Verdauungstrakt vor (SCHMIDT et al., 1982).

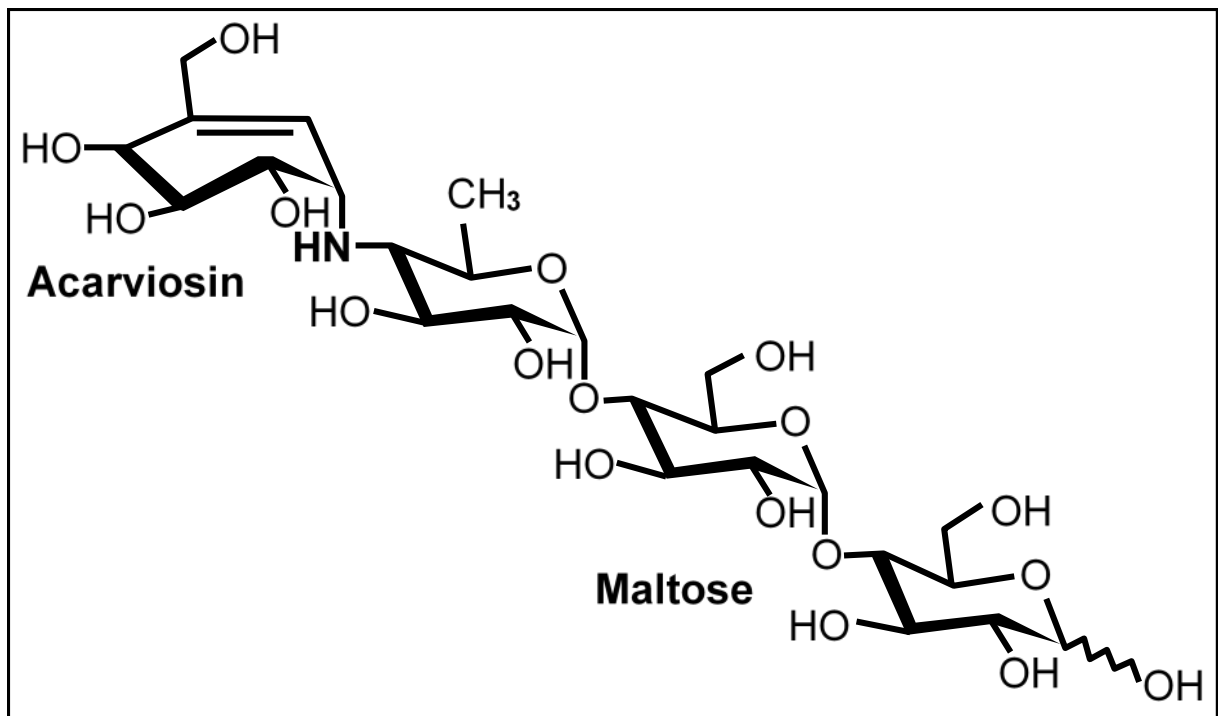
D. SCHMIDT erprobte an mit Rohrstärke gefütterten Ratten zunächst einen Amylase-Inhibitor, den man BAY D 7791 nannte, welcher aus Weizenmehl gewonnen wurde. Dieser Inhibitor führte zwar zu einer dosisabhängigen Verzögerung des Blutglucoseanstieges, zeigte jedoch keine Wirkung bei Belastungstests mit Saccharose und Maltose. Ebenso war der Einfluss bei der Anwendung von gekochter Stärke nur sehr gering (PULS und SCHUTT, 1983).

A. HENSSEN und D. SCHÄFER führten diesen Ansatz weiter und isolierten in Marburg aus Kulturmedien von Actinoplanes-Stämmen einen Amylase-Inhibitor, der durch schrittweise ausfällen mit Methanol und Ethanol in Reinform gewonnen werden konnte. Diese Substanz wurde BAY e 4609 genannt. Aber auch hier zeigte sich die Wirkung nur bedingt tauglich, da die Substanz nicht in der Lage war, die Saccharase zu hemmen. Somit war der blutglucosesenkende Effekt nur unbefriedigend.

Erst mit der Entwicklung von BAY g 5421 (Generic Name „Acarbose“) war es möglich, Amylase, Saccharase und Maltase gleichzeitig zu hemmen (SCHMIDT et al., 1982).

2.4 Wirkprinzip der Acarbose

Acarbose ist ein aus Actinoplanes-Stämmen gewonnenes Pseudotetrasaccharid, das aus einer Acarviosin- und einer Maltose-Einheit besteht (PULS und SCHUTT, 1983).



Der Wirkmechanismus beruht auf der großen strukturellen Ähnlichkeit des Acarviosin-Anteils mit einem natürlichen Substrat. Alpha-Glucosidasen binden den Acarviosin-Anteil, somit wird das aktive Zentrum blockiert und es kommt zum kompletten Enzymblock. Die Affinität von Acarbose zur Saccharase ist dabei um 10^4 - 10^5 mal größer als die des Substrates zu Saccharase (SCHMITT, 1987). Durch den hemmenden Einfluss auf die Glucosidase-Tätigkeit wird die Kohlenhydratspaltung verzögert (JENKINS et al., 1982).

In weitergehenden Untersuchungen stellte sich heraus, dass bei intravenöser Glucoseinjektion kein Effekt auf den Anstieg der Blutglucose erreicht werden konnte. Alleiniger Angriffsort von Acarbose ist somit der Darm (DIMITRIADIS et al., 1982). KRAUSE et al. (1982) fanden im Tierversuch heraus, dass sich eine dosisabhängige Steigerung des Kohlenhydratgehaltes im Dünndarm und Verlängerung der Absorptionszeit ergab. GÖKE et al. (1994) beschreiben denselben Sachverhalt beim Menschen. Somit können die beim Diabetiker nach den Mahlzeiten auftretenden Blutglucosespitzen vermieden werden.

Unter dem Einfluss von Acarbose gelangen dosisabhängig vermehrt Kohlenhydrate in den unteren Teil des Dünndarms und in das Colon (LAUBE, 1983; PULS und SCHUTT, 1983). Dort werden sie von den oben bereits erwähnten Bakterien fermentiert (SCHÖFFLING und HILLEBRAND, 1981). Das Ausmaß der daraus resultierenden Gasbildung bestimmt die Nebenwirkungen wie Meteorismus und Flatulenz (JENKINS et al., 1979; WALTON et al., 1979; CASPARY et al., 1982). Diese unerwünschten Begleiterscheinungen der Glucosidase-Inhibition verschwinden jedoch bei den meisten Patienten nach wenigen Behandlungswochen (LAUBE, 1983). Überdies kann die Verträglichkeit durch eine einschleichende Dosierung verbessert werden (PULS et al., 1982).

III. Fragestellung

Ziel einer jeden Diabetestherapie ist es, eine Stoffwechsellage zu erreichen, welche der bei gesunden Menschen herrschenden Stoffwechsellage möglichst nahe kommt (SCHÖFFLING und HILLEBRAND, 1981). Hierbei gilt es zu erreichen, dass sowohl postprandiale hyperglykämische Spitzen mit all ihren negativen Folgen und Einflüssen, vor allem auf das Gefäßsystem, als auch hypoglykämische Phasen, welche sich lebensbedrohend auswirken können, zu vermeiden.

Insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker müssen daher entweder ihre Nahrungsaufnahme der Art oder Menge des exogen zugeführten Insulins anpassen und oft mit unnötigen Zwischenmahlzeiten die Blutglucoselage korrigieren, oder sie müssen bei einer starren und geregelten Nahrungsaufnahme stets das Insulinregime variieren. Dies stellt ein spezielles Problem bei Typ 2-Diabetikern dar, weil es zu einem starken postprandialen Anstieg der Blutglucosewerte kommt. Zusätzlich spielt die für Typ 2-Diabetiker typische Insulinresistenz eine weitere Rolle. Somit wirken beide Faktoren synergistisch, so dass ein Ausgleich mit genügend Insulin erfolgen muss. Da aber die Resorption der Kohlenhydrate aus dem Darm langsamer erfolgt als die Resorption der subcutan injizierten Insulinmengen, besteht in der Folgezeit nach eingenommener Mahlzeit ein nicht unbedeutendes Hypoglykämierisiko, welches mit Zwischenmahlzeiten ausgeglichen werden muss.

Der Patient ist also gezwungen, sich an ein relativ starres Ess-Schema zu halten. Somit wird die Gestaltung seines Tagesablaufes durch die Erkrankung bestimmt, d.h. er ist erheblich in seiner Handlungsfreiheit und Tagesgestaltung eingeschränkt, was eine starke Reduzierung der Lebensqualität bedeutet. Erschwerend kommt hinzu, dass berufstätige Diabetiker nicht immer in der Lage sind, die Einnahme einer Zwischenmahlzeit durchzuführen.

Daher beschäftigt sich die vorliegende Studie mit der Frage, ob es nach Einnahme von Acarbose möglich ist, auf die Einnahme einer Zwischenmahlzeit, speziell nach dem Frühstück, zu verzichten und statt dessen eine größere Menge an Kohlenhydraten in einer Mahlzeit zu sich zu nehmen, ohne dass es zu Hypoglykämien oder extremen Blutglucosespitzen postprandial kommt; dies unter Beibehaltung des individuellen Insulinregimes. Zusätzlich wurden Informationen über den Zusammenhang zwischen den Gerinnungsparametern PAI-1, Fibrinogen, Faktor VII und dem postprandialen Blutglucoseverlauf bzw. Seruminsulinspiegel erhofft.

IV. Material und Methoden

4.1 Auswahlkriterien der Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen 24 Typ 2-Diabetiker teil, die alle mittels flexibler Insulintherapie (Basis-Bolus-Konzept, Basis-oral-Therapie oder diätetische Anpassung) behandelt wurden. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes mit Insulinbehandlung bis zum Studienbeginn betrug 97,6 Monate. Die durchschnittliche Insulindosis bei Beginn der Studie betrug 59,7 IE/Tag. 6 der 24 Probanden wurden zusätzlich zur Insulintherapie mit einer oralen antidiabetischen Medikation behandelt. Der Altersmittelwert betrug 64,7 Jahre, der Mittelwert des Gewichts betrug 88,4 kg, der Grössenmittelwert betrug 168 cm und der Mittelwert des Body mass Index betrug 31,1 kg/m². Es nahmen 11 Probanden weiblichen und 13 Probanden männlichen Geschlechts teil. Der durchschnittliche HbA1c-Wert betrug 7,28%.

Die Probanden erfüllten folgende für die Studie festgelegten Einschlusskriterien:

- Ambulante oder teilstationäre Patienten von mindestens 18 Jahren
- Insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker
- flexible Insulintherapie (konservative Therapie, Basis-Bolus Konzept oder diätetische Anpassung)
- Patienten, die in der Lage sind, ihr Einverständnis zur Studienteilnahme nach entsprechender vorheriger Aufklärung schriftlich oder mündlich in Anwesenheit eines Zeugen zu erklären
- Orale antidiabetische Medikation drei Tage vor Studienbeginn abgesetzt

Die Probanden erfüllten folgende für die Studie festgelegten Ausschlusskriterien nicht:

- Personen unter 18 Jahren
- Geschäftsunfähigkeit
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft
- Überempfindlichkeit gegen Acarbose
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Teilnahme an einer anderen Studie weniger als 30 Tage vor Studienbeginn
- Myokardinfarkt weniger als drei Monate vor Studienbeginn
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dl)
- Störungen der Leberfunktion (SGOT und SGPT jeweils > 50 U/l)
- Maligne Tumore
- Enteropathien (z.B. M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- Fieberhafte Infekte
- Laxierende und obstipierende Medikamente
- Behandlung mit anderen Blutglucose senkenden Medikamenten
- Kurzwirksame Insulinanaloga
- Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus

Entsprechend der Deklaration von Helsinki gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme, nachdem sie über den Ablauf und das Ziel der Studie aufgeklärt worden sind.

4.2 Klinische Daten der Probanden

Prob. Nr.	Alter Geschlecht	Gewicht (kg) Größe (cm)	BMI (Kg/m ²)	Insulinpflicht (Monate)	Langzeit- Komplikationen
001	72 Jahre w	81,9 159	32,4	116	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie -diabetische Neuropathie
002	Drop out				
003	43 Jahre w	82,3 163	30,9	188	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
004	62 Jahre m	115,5 181	35,3	64	-periphere Angiopathie
005	78 Jahre m	59,7 / 69,58 168	21,2 / 24,6	71	-periphere Angiopathie
006	67 Jahre w	90,0 159	35,6	251	-periphere Angiopathie
007	54 Jahre m	91,1 174	30,1	29	-periphere Angiopathie
008	64 Jahre m	117,9 176	38,1	15	-periphere Angiopathie
009	73 Jahre w	107,2 172	36,2	35	-periphere Angiopathie -diabetische Neuropathie
010	81 Jahre w	83 157	33,7	59	
011	64 Jahre m	98,3 178	31,0	227	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
012	78 Jahre m	95,2 178	30,0	23	-periphere Angiopathie

Proband Nummer	Alter Geschlecht	Gewicht Größe	BMI (Kg/m ²)	Dauer Diabetes (Monate)	Langzeit- Komplikationen
013	53 Jahre w	81,3 161	31,4	19	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
014	53 Jahre w	59,1 156	24,3	16	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
015	56 Jahre w	86,2 162	32,8	95	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
016	80 Jahre w	90,2 163	34,4	240	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie
017	66 Jahre m	93,0 172	31,4	1	-periphere Angiopathie -diabetische Neuropathie
018	50 Jahre m	80,7 175	26,4	99	-periphere Angiopathie -diabetische Retinopathie -diabetische Neuropathie
019	69 Jahre w	68,4 158	27,4	1	-periphere Angiopathie
020	69 Jahre m	80,4 169	28,1	50	-periphere Angiopathie
021	63 Jahre m	91,5 183	27,3	74	-periphere Angiopathie
022	70 Jahre m	103,5 169	36,2	50	-periphere Angiopathie
023	59 Jahre m	88,1 169	30,8	424	-periphere Angiopathie
024	Drop out				

4.3 Versuchsablauf

Nach Aufklärung und Abgabe der Einverständniserklärung wurden die Probanden zum Tag 0 einbestellt und in die Studie gemäß Randomplan aufgenommen. Die Verteilung der Randomnummern erfolgte in aufsteigender Reihenfolge, d.h. der erste ausgewählte Patient erhielt die Nummer 001, der Zweite die Nummer 002 usw. Bei einem Ausfall eines Patienten wurde die Randomnummer als „drop out“ gewertet und es wurde mit dem nächsten Patient mit der nächst höheren Nummer fortgefahren. Am Tag 0 führten wir eine vollständige Anamnese durch und erhoben den körperlichen Befund. Im Rahmen der Untersuchung wurde ein Sicherheitslabor abgenommen, welches sich aus Nüchternglucose, Serumcholesterin mit den Unterfraktionen LDL und HDL, Serumtriglyceriden, Kreatinin, Harnstoff, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Hämatologie, Ketonkörper im Urin, Eiweiß im Urin, Glucose im Urin und Fibrinogen zusammensetzte. An den Tagen 1, 2, 3 und 4 kamen die Probanden in die Klinik, wo zunächst um 7.00 Uhr der Nüchternblutglucosewert bestimmt wurde. Danach injizierte sich jeder Proband die seiner Therapie entsprechende Insulinart und Insulindosis. Das am Tag 1 gewählte Insulinregime wurde dann während der Studie nicht mehr verändert und beibehalten. An zwei der vier Tage nahmen die Probanden um 7.30 Uhr ein standardisiertes Frühstück zu sich. Das Frühstück entsprach den Richtlinien der deutschen Diabetesgesellschaft und war aufgeteilt in 55% Kohlenhydrate, 15% Eiweiß und 30% Fett. Die Menge des Frühstücks entsprach den persönlichen Essgewohnheiten der Patienten und wurde ebenfalls während der vier Studientage nicht mehr verändert. Die gewohnte und sonst übliche Zwischenmahlzeit zu einem späteren Zeitpunkt entfiel und wurde in das Frühstück integriert. An den anderen zwei Tagen der Studie nahmen die Probanden ebenfalls um 7.30 Uhr das Frühstück zu sich, jedoch wurde die Zwischenmahlzeit hier nicht in das Frühstück integriert, sondern wurde um 9.30 Uhr gegeben. An allen Studientagen wurden in halbstündlichen Abständen (7.00 h, 7.30 h, 8.00 h, 8.30 h, 9.00 h, 9.30 h, 10.00 h, 10.30 h, 11.00 h) Blutglucosebestimmungen durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte aus der Fingerbeere. Weiterhin wurde an allen Studientagen je dreimal im Abstand von zwei Stunden (7.00 h, 9.00 h, 11.00 h) Seruminsulin, Fibrinogen, Faktor VII und PAI-1 bestimmt. Hierzu wurde am Unterarm eine Braunüle (Viggo, Braun, 0,5 cm) in eine periphere Vene zur Gewinnung von venösem Blut gelegt. Ebenfalls wurde zweistündig (7.00 h, 9.00 h, 11.00 h) Glucose im Urin bestimmt. Hierzu gaben die Probanden in ihnen vorab gereichten Urinbechern zu den angegebenen Zeiten Mittelstrahlurin ab. Um Unannehmlichkeiten zu vermeiden, wurde die Abgabe des Urins mit einer Toleranz von 30 Minuten gewährt, d.h. der 7.00 Uhr Urin konnte im Zeitraum von 6.30 Uhr bis 7.30. Uhr ab-

gegeben werden, Gleiches für die übrigen Zeitpunkte. An allen vier Tagen erhielten die Probanden je 100 mg Acarbose/Placebo. Sowohl Acarbose als auch Placebo nahmen die Probanden unzerkaut mit dem ersten Bissen des Frühstücks zu sich. Placebo und Verum unterschieden sich dabei weder in Geschmack, Gewicht, Form noch Farbe. Am Tag 5 mußte sich jeder Teilnehmer noch einer Abschlußuntersuchung, bestehend aus körperlichem Status und einem Sicherheitslabor (Nüchternglucose, Serumcholesterin mit den Unterfraktionen LDL und HDL, Serumtriglyceriden, Kreatinin, Harnstoff, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Hämatologie, Ketonkörper im Urin, Eiweiß im Urin, Glucose im Urin und Fibrinogen) unterziehen. Zusätzlich befragten wir die Studienteilnehmer zur Verträglichkeit der Prüfsubstanz. Unerwünschte Ereignisse wie z.B. Blähungen oder Diarrhoe wurden an jedem Untersuchungstag zusätzlich dokumentiert. Um eventuell auftretenden Unterzuckerungen entgegenzusteuern, waren 20 g Traubenzucker (2 BE) oral vorgesehen und den Probanden an jedem Untersuchungstag ausgehändigt worden. Alle Probanden wurden während der Studienzeit am Vormittag bezüglich ihrer Vitalparameter (Puls, Blutdruck) mehrfach kontrolliert.

4.4 Zeitplan

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Ein-und Ausschlußkriterien	X					
Anamnese	X					
Körperliche Untersuchung	X					
Sicherheitslabor	X					
Vitalparameter (Puls, Blutdruck) + Gewicht	X	X	X	X	X	X
Insulingabe (7.00 Uhr)		X	X	X	X	
Frühstück		X	X	X	X	
Zwischenmahlzeit	Nach Randomplan					
Fibrinogen, PAI-1, Faktor VII, Seruminsulin, Uringlucose		X	X	X	X	
Blutglucose (halbstündlich)		X	X	X	X	

4.5 Gewinnung und Weiterverarbeitung der Blutproben

4.5.1 Blutentnahme zur Blutglucosebestimmung

Nach ausführlicher Säuberung und Desinfektion der ausgewählten Fingerkuppe erfolgt die Inzision mit einer Lanzette in die Fingerbeere. Der erst austretende Blutstropfen wird abgewischt. Der folgende Blutstropfen wird nun seitlich an die Einbuchtung des Teststreifens des ACCU-CHEK Sensor Comfort Pro der Firma ROCHE herangeführt, bis das kleine gelbe Fenster vollständig mit Blut gefüllt ist und keine gelbe Farbe mehr sichtbar ist. Dabei ist darauf zu achten, dass zur Blutgewinnung die Fingerkuppe nicht oder nur wenig gequetscht wird, da vermieden werden soll, dass zusätzliche Körperflüssigkeiten in den Teststreifen aspiriert werden und so die Blutglucosewerte verfälscht werden. Nach 26 Sekunden erscheint der gemessene Blutglucosewert auf dem Display des Gerätes. Danach wird der verwendete Teststreifen aus dem Gerät entfernt und verworfen.

4.5.2 Blutentnahme zur Bestimmung der übrigen Parameter

Die bereits an Tag 0 am Unterarm des Probanden gelegte Braunüle wird zunächst mit 10 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung angespült. Anschließend wird mit einer weiteren sterilen Spritze fünf Milliliter Blut aspiriert, um einen Verdünnungseffekt durch das vorherige Anspülen zu vermeiden. Hiernach werden die bereitgelegten Serum- und Gerinnungsröhrchen bis zum Eichstrich gefüllt. Die gewonnenen Blutproben werden umgehend in das hauseigene Labor verbracht und entsprechend der zu bestimmenden Parameter weiter verarbeitet. Hierbei werden die Proben zur Bestimmung von PAI-1 und Faktor VII auf minus 20 Grad Celsius herabgekühlt und am Ende des Studientages per Kurier in einer Kühlbox in das Fremdlabor LATZA verbracht. Die übrigen Proben werden im hauseigenen Labor direkt weiterverarbeitet.

4.6 Analytische Verfahren

4.6.1 Bestimmung der Blutglucosekonzentration

Um möglichst schnell Informationen über die aktuelle Blutglucoselage zu erhalten, wurde die Blutglucosekonzentration an den jeweiligen Untersuchungstagen mit dem ACCU CHEK SENSOR und den dazugehörigen Teststreifen ACCU CHEK SENSOR COMFORT PRO der

Firma Roche bestimmt. Der ACCU CHEK SENSOR ist ein handlich tragbarer, batteriebetriebener Biosensor, der Blutglucosewerte im Meßbereich von 10 mg/dl bis 600 mg/dl misst. Die benötigte Blutmenge beträgt vier Mikroliter.

Ein Tropfen frisch entnommenes Kapillarblut aus der Fingerbeere wird wie bereits oben beschrieben seitlich an den Teststreifen herangeführt. Die Blutglucose wird nun auf amperometrischem Weg gemessen, d.h. die Blutglucose wird in der Reaktionszone des Teststreifens durch eine Glucosedehydrogenase oxidiert, wobei Hexacyanoferrat (III) zu Hexacyanoferrat (I) reduziert wird. Das bei der Reaktion gebildete Hexacyanoferrat (II) wird an einer Palladium-Elektrode rückoxidiert. Der dabei freigesetzte Elektronenfluß ist der Glucosekonzentration der Probe proportional und wird vom ACCU CHEK SENSOR Gerät gemessen. Die gemessenen Werte werden in mg/dl angegeben.

Die Genauigkeit der Blutglucosemesswerte wurde im Konzentrationsbereich zwischen 50 mg/dl und 340 mg/dl mit einem Variationskoeffizienten von 2,1% bis 4,6% angegeben. Vergleichbare Ergebnisse brachten die Kontrolllösungen. Somit ist eine Einordnung in Region A und B gewährleistet.

4.6.2 Bestimmung von PAI-1

PAI-1 ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 48 kD und gehört zur Familie der Serinprotease Inhibitoren. Seine physiologische Funktion besteht hauptsächlich in der Inhibition der Plasminogen Aktivatoren (t-PA und u-PA). Es nimmt damit eine zentrale, regulatorische Funktion in der Ausbildung stabiler Thromben ein. PAI-1 wird im Plasma durch Bindung an Vitronectin in seiner aktiven Konformation stabilisiert. Darüber hinaus spielt die Expression von PAI-1 eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellmigration, Tumormetastasierung und Angiogenese.

Die Bestimmung von PAI-1 erfolgte im Fremdlabor LATZA in St.Ingbert mittels des enzymgekoppelten Immunadsorptionstest im Sandwichverfahren mit der Bezeichnung ASSRERACHROM PAI-1 der Firma ROCHE. Hierbei kommen zwei spezifische monoclonale Antikörper gegen PAI-1 zur Anwendung. Der erste Antikörper (coating-Antikörper) wird an einer festen Phase gebunden. Die Probe mit dem nachzuweisenden PAI-1 wird dann hinzugegeben und eine Zeit lang inkubiert. Während dieser Zeit bindet der an die Platte gebundene Antikörper das in der Probe vorhandene Antigen (PAI-1). Nach Ablauf der Inkubationsphase wird die Platte gewaschen, so dass die ungebundenen Bestandteile der Probe entfernt werden und nur das am (coating) Antikörper gebundene Antigen (PAI-1) zurückbleibt. Im

nächsten Schritt wird ein zweiter Antikörper (detection-Antikörper) hinzugegeben, an dessen Ende ein Enzym in Form von Peroxidase gebunden ist. Dieser zweite Antikörper bindet ebenfalls an das Antigen (PAI-1) und es entsteht der Antigen-Antikörper-Antigen Komplex (Sandwich). Durch erneutes Waschen der Platte wird der überschüssige zweite Antikörper entfernt. Anschließend wird ein Chromogen hinzugefügt. Hierdurch entsteht eine Farbreaktion, welche in einem Photometer nachverfolgt wird. Die Intensität der Farbe ist dabei proportional zu der Konzentration des zu bestimmenden Antigens (PAI-1). Der Normbereich liegt bei diesem Verfahren bei 4 bis 43 ng/ml.

4.6.3 Bestimmung von Faktor VII

Faktor VII, Prokonvertin, ist ein einkettiges Beta-Globulin. Seine Synthese in der Leber ist Vitamin-K abhängig. Seine biologische Halbwertszeit beträgt etwa 2 bis 5 Stunden. Während des Gerinnungsvorganges wird Faktor VII proteolytisch durch Thrombin, Faktor IXa, Faktor Xa oder Faktor XIIa zur Serinprotease Faktor VIIa aktiviert. Faktor VIIa und der Cofaktor Gewebefaktor können sich auf negativ geladenen Zelloberflächen in Abhängigkeit von Kalzium anlagern und den Tenase-Komplex bilden. Dieser Enzymkomplex katalysiert die Umwandlung von Faktor IX zu IXa und von Faktor X zu Xa. Die Bestimmung des Faktor VII erfolgte am Gerinnungsautomaten CA 6000 der Firma SYSMEX durch Bestimmung der modifizierten Thromboplastinzeit. Hierbei wird verdünntes Patientenplasma mit einem Mangelplasma gemischt. Die Verkürzung der Gerinnungszeit ist proportional zum Gehalt des untersuchten Faktors in der zugesetzten Probe. Die Menge des Faktors kann über eine Kalibrationskurve quantifiziert werden. Die gemessenen Daten werden in Prozent angegeben, der Normbereich befindet sich bei 70% bis 130%.

4.6.4 Bestimmung von Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Protein, das in der Leber gebildet wird. Fibrinogen wird bei der Blutgerinnung durch das Enzym Thrombin und Calcium in Fibrin umgewandelt, welches für die Bildung des sekundären Thrombus verantwortlich ist. Die Plasma- und Gewebefaktoren (Integrin) wirken auf das Fibrinogen ein, so dass es Ketten bildet und die Wunde verschließt. An den Rändern setzen sich nun die Thrombozyten ab und verschließen die Wunde. Die Bestimmung von Fibrinogen erfolgte aus Citratblut mit dem COASYS 110 der Firma ROCHE. Nach Wiedergabe von Calcium (Rekalzifizierung) des Citratblutes wird die plasmatische

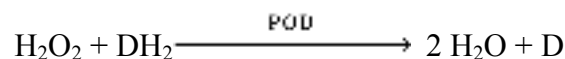
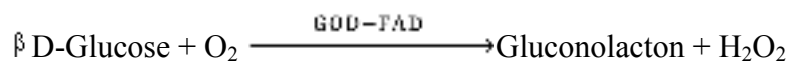
Gerinnung über die *Clotting Time* (in Sekunden) durch in vitro Stimulation durch Gerinnungsaktivatoren erfasst. Die Clot Formation Time (CFT in Sekunden) stellt die initiale Interaktion von Thrombozyten mit Fibrinogen dar. Die Gerinnselfestigkeit wird durch die sogenannte MCF (maximal Clot Formation in mm) erfasst. Der Testansatz ermittelt den reinen quantitativen Fibrinogenanteil im Gerinnsel, indem die Thrombozyten durch Cytochalasin aus dem Testansatz eliminiert werden. Der Normbereich bei diesem Verfahren liegt zwischen 150 mg/dl und 450 mg/dl.

4.6.5 Bestimmung des Seruminsulin

Die Bestimmung des Seruminsulins erfolgte aus Vollblut mit dem ELECSYS der Firma ROCHE mittels Enzymimmunoassay. Das Verfahren ist bereits oben beschrieben. Der ermittelte Wert bei diesem Verfahren wird in mU/ml gemessen.

4.6.6 Bestimmung der Uringlucose

Die Uringlucosekonzentration wurde im hauseigenen Labor mit dem URISYS der Firma ROCHE und den dazu gehörigen Teststreifen COMBUR 10 TEST M bestimmt. Der abgegebene Mittelstrahlurin wird sofort zur Weiterverarbeitung in das Labor verbracht. Dort wird in den Urin ein Teststreifen für eine Sekunde in den Urin getaucht, abgestreift und dann in das Analysegerät eingeführt. Die Bestimmung der Uringlucose erfolgt nach der spezifischen Glucoseoxidase/Peroxidase-Reaktion. Bei der enzymatischen Bestimmung der Glucoseoxidase (GOD) und Peroxidase (POD) laufen folgende Reaktionen ab:



In der ersten, glucosespezifischen Reaktion oxidiert GOD-FAD die β -Glucose zu Gluconolacton und der Wasserstoff wird vom FAD-H₂-Enzym direkt auf gelösten Luftsauerstoff übertragen unter Bildung von H₂O₂. β D-Glucose steht mit α D-Glucose im Gleichgewicht. In der zweiten Reaktion, der Indikatorreaktion, überträgt Peroxidase Wasserstoff von einem Redoxindikatorfarbstoff DH₂ als Donator auf H₂O₂ unter Bildung von Wasser. Die Oxidation des zunächst farblosen Indikators DH₂ (ABTS) ist photometrisch messbar. Bei Überschuss von

GOD, POD und DH_2 ist die Indikatorbildung proportional der umgesetzten Glucosemenge. Die bestimmte Menge wird in mg/dl gemessen.

4.6.7 Bestimmung des HbA1c

Hämoglobin besteht aus vier Proteinketten mit vier Hämanteilen. Seine Hauptfunktion liegt im Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid. Hämoglobin besteht aus einer Vielzahl von Unterfraktionen und Derivaten. Innerhalb dieser heterogenen Gruppe von Hämoglobinen ist HbA1c eines der glycosylierten Hämoglobine, eine Unterfraktion, die durch Anlagerung verschiedener Zucker an das Hämoglobinmolekül gebildet wird. Die Bildung von HbA1c ist ein zweistufiger Prozess, bei dem eine nichtenzymatische Reaktion zwischen Glucose und der N-terminalen Aminogruppe der Beta-Kette von normalem adultem Hämoglobin (HbA) stattfindet. Der erste Schritt ist reversibel und ergibt instabiles HbA1c. Dieses wird in einem zweiten Schritt in das stabile HbA1c überführt. In den Erythrozyten nimmt der relative HbA-Anteil, der in stabiles HbA1c umgewandelt wird, mit der durchschnittlichen Glucosekonzentration im Blut zu. Die Umwandlung in stabiles HbA1c wird durch die Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 100 bis 120 Tagen eingeschränkt. Daher spiegelt der HbA1c den durchschnittlichen Blutglucosespiegel der letzten zwei bis drei Monate wieder. Die Bestimmung des HbA1c wurde mit dem COBAS INTEGRA 400 der Firma ROCHE bestimmt. Bei diesem Testprinzip werden die Gesamtkonzentrationen von Hb und HbA1c nach Hämolyse der antikoagulierten Vollprobe ermittelt. Der Gesamt-Hb wird kalorimetrisch, der HbA1c wird immunturbidimetrisch bestimmt. Das Verhältnis zwischen beiden Konzentrationen ergibt das endgültige HbA1c-Ergebnis und wird in Prozent angegeben.

V. Statistik

5.1 Fallzahlbegründung

Die Grundlage für die Festlegung der Probandenzahl bildet die Hauptzielgröße der Studie, der postprandiale Blutglucosespiegel.

Als Ziel der Studie wurden Informationen über die Beeinflussung des postprandialen Blutglucoseanstieges durch Acarbose mit und ohne Zwischenmahlzeit erhofft. Zwischen den beiden Behandlungsformen erwarteten wir eine Differenz von 10 mg/dl und nahmen eine Standardabweichung von 15 mg/dl an. Um dabei eine 80 %ige Sicherheit zu erhalten waren deshalb, wenn man den Fehler 1. Art mit $\alpha = 0,05$ zweiseitig festsetzt, 20 Patienten erforderlich.

5.2 Randomisierung

Die Patientenauswahl erfolgte nach den genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Verteilung der Reihenfolge der vier Behandlungstage führten wir gemäß Randomplan durch. Um eventuelle Perioden- oder Carry-over-Effekte zu kompensieren, wurde die Behandlungsreihenfolge in randomisierten lateinischen Quadraten zugeordnet, so dass an jedem der vier Behandlungstage alle Behandlungen gleich häufig vorkamen. Die Randomnummern vergaben wir in aufsteigender Reihenfolge, d.h. der erste Patient erhielt die Nummer 001, der zweite Patient die Nummer 002 usw. Um 20 auswertbare Fallzahlen zu erhalten, nahmen wir 24 Patienten in die Studie auf. Diejenigen Probanden, die ausfielen, wurden als Drop out gewertet und nicht mehr ersetzt. Die anschließenden Patienten wurden in der vorgeschriebenen Reihenfolge gemäß Randomplan weiter aufgenommen.

Patient 002 wurde nach Abnahme des Sicherheitslabors aus der Studie ausgeschlossen, da ein fulminanter Anstieg der Leberwerte festzustellen war, Patient 024 entzog am zweiten Studientag das Einverständnis wegen Problemen bei der Blutentnahme. Er verbat sich zusätzlich die Verwendung der bisher gewonnenen Daten.

Somit nahmen an der Studie 22 Patienten teil, deren Daten verwertbar waren. Es gingen auch ausschließlich die Daten der 22 geeigneten Patienten in die Studie ein.

5.3 Voraussetzungen zur Auswertung

Eine Analyse wurde erst vorgenommen, nachdem die Datenerhebungsbögen aller Probanden geprüft und Fehler korrigiert und/oder beurteilt worden sind.

5.4 Biometrische Analysemethoden

Die Studie gründet auf der Hypothese, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutglucoseprofilen der Therapieformen A (Acarbose + Frühstück) und D (Placebo + Frühstück + Zwischenmahlzeit) bestünde.

Hauptzielvariablen waren der Glucosewert 90 Minuten nach dem ersten Frühstück und die Fläche unter dem Funktionsverlauf der Blutglucosewerte. Wenn sich diese beiden Werte bei den Applikationsmodi A und D signifikant unterschieden, galt dies als erfolgreicher Einsatz von Acarbose.

Als Nebenzielvariable legte man die Seruminsulinverläufe, die Vergleichbarkeit der übrigen Laborparameter und die Verträglichkeit fest.

Die Nullhypothese (kein Unterschied zwischen A und D) wurde mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

Für alle Parameter wurden Punktschätzer (Mittelwerte, Häufigkeitsraten, Minimum, Maximum, Median) berechnet und für die Haupt- und Nebenzielvariablen Konfidenzintervalle ermittelt.

Die statistischen Tests führten wir mit Hilfe des Beratungsinstituts für angewandte Statistik Gmt BIAS in Berlin durch.

VI. Ergebnisse

6.1 Blutglucose

Ziel der Studie war die Generierung der Hypothese, ob die zusätzliche Gabe von Acarbose zum Frühstück eine wesentliche Verbesserung der postprandialen Stoffwechsellage ermöglicht und die Notwendigkeit einer Zwischenmahlzeit entfallen kann. Zielgrößen waren hierbei der 90-Minuten-Wert nach dem Frühstück sowie die Fläche unter dem Funktionsverlauf (AUC) der Blutglucosewerte.

Abbildung 6.1.1 zeigt den Verlauf der mittleren Blutglucosewerte aller Probanden nach Einnahme von einem Frühstück mit Acarbose/Placebo, Abbildung 6.1.2 den Verlauf der mittleren Blutglucosewerte aller Probanden nach Einnahme von Frühstück und Zwischenmahlzeit mit Acarbose/Placebo.

Abb. 6.1.1

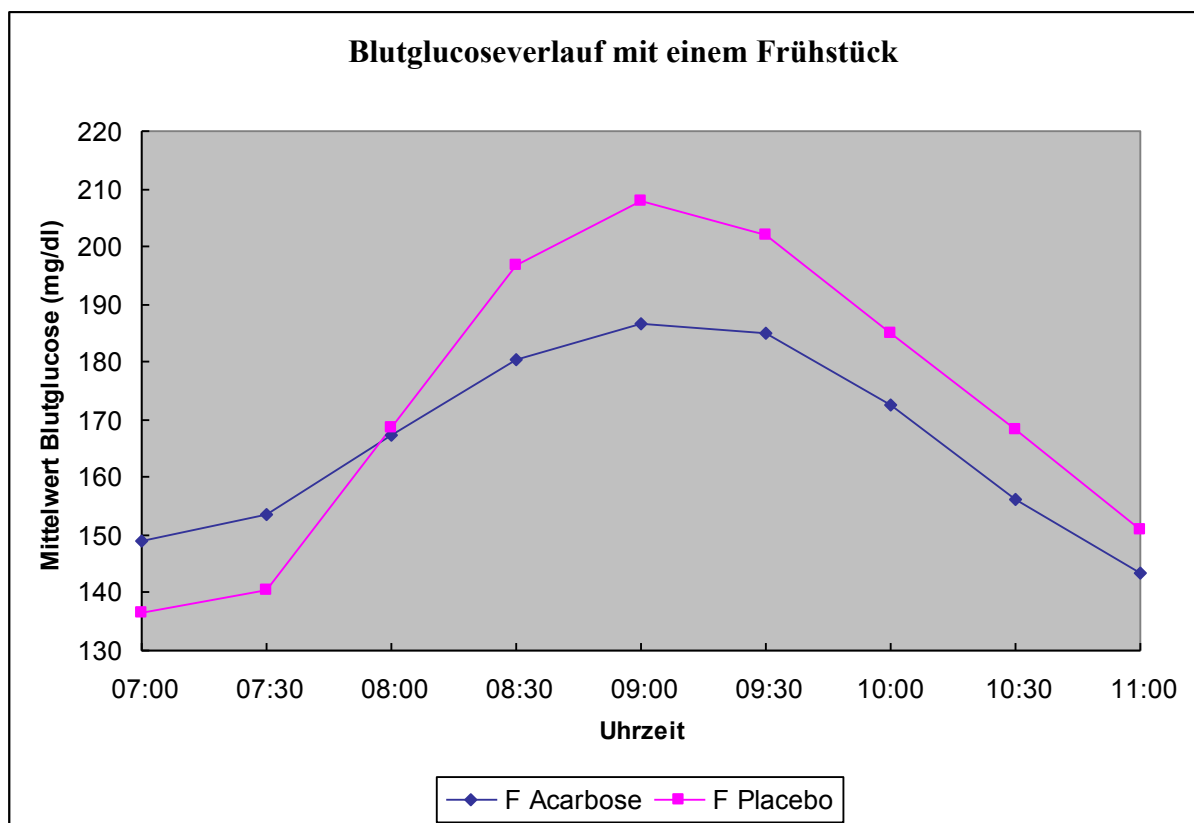
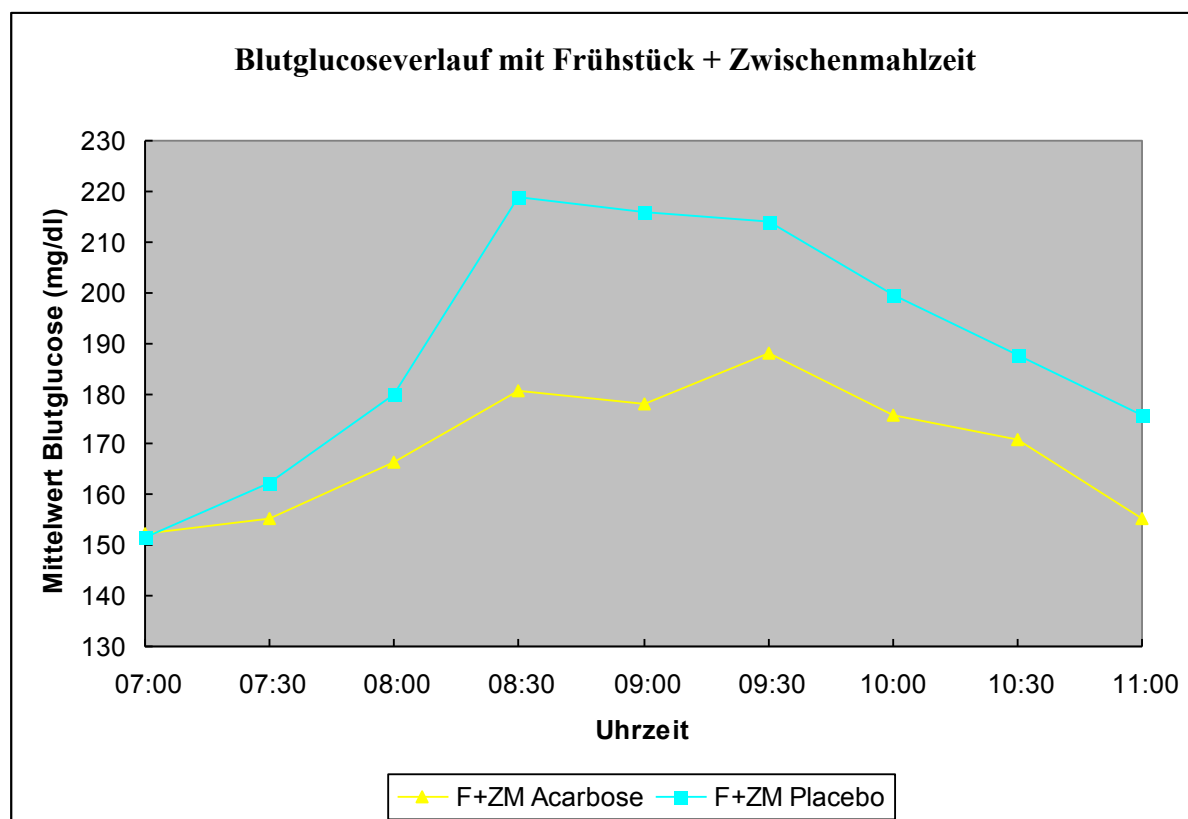


Abb. 6.1.2



Blutglucoseverlauf mit einem Frühstück

Die Abbildungen 6.1.1 und 6.1.2 zeigen, dass die Gabe von Acarbose nicht nur den Blutglucosewert 90 Minuten nach Einnahme von sowohl einem Frühstück, als auch nach Frühstück und Zwischenmahlzeit deutlich senkt, sondern dass der gesamte postprandiale Blutglucoseverlauf deutlich abgesenkt wird. Nach einem Frühstück beträgt die Differenz des 90-Minuten-Wertes -21,4 mg/dl vs. Placebo, nach Frühstück und Zwischenmahlzeit -37,8 mg/dl vs. Placebo. Für die von Extremwerten nicht beeinflussten Mediane fallen die Differenzen etwas größer aus. Bei den Gruppen mit einem Frühstück liegt die Acarbosegruppe 27,5 mg/dl, bei Frühstück und Zwischenmahlzeit 46,5 mg/dl unter den Placebogruppen. Zusammengefasst und veranschaulicht wird dies in Tabelle 6.1.1.bis 6.1.3 Hier erfolgt die statistische Auswertung der Blutglucosewerte. Es kommen der Mittelwert (Mean), die Standardabweichung (Std), Minimalwert (Min), Maximalwert (Max), der Median das 1. Quartil (Q25) und das 3. Quartil (Q75) zur Darstellung. Tabelle 6.1.1 stellt die statistischen Daten um 07.00 Uhr dar, Tabelle 6.1.2 die statistischen Daten um 09.00 Uhr, also 90 Minuten nach dem Frühstück, Tabelle 6.1.3 zeigt die Differenzen der 90-Minuten-Werte zum Ausgangswert.

Tabelle 6.1.1

		Blutglucosewerte um 07.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	148,9	38,9	92	126,0	143,5	160,0	254
	Placebo	136,4	35,1	96	116,0	130,5	144,0	259
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	152,4	43,9	97	128,0	139,0	175,0	266
	Placebo	151,5	53,2	83	121,0	137,5	161,0	315

Tabelle 6.1.2

		Blutglucosewerte um 09.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	186,6	62,5	117	144,0	169,0	221,0	353
	Placebo	208,0	59,4	134	151,0	196,5	244,0	367
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	177,9	46,6	103	153,0	161,0	193,0	285
	Placebo	215,7	53,5	151	175,0	207,5	242,0	332

Tabelle 6.1.3

		Blutglucoseänderung zwischen 07.00 und 09.00 Uhr						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	37,7	52,1	-42	-4,0	35,0	47,0	197
	Placebo	71,7	43,4	4	39,0	61,0	105,0	171
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	25,5	48,8	-119	5,0	28,0	56,0	108
	Placebo	64,3	37,8	0	39,0	65,5	93,0	133

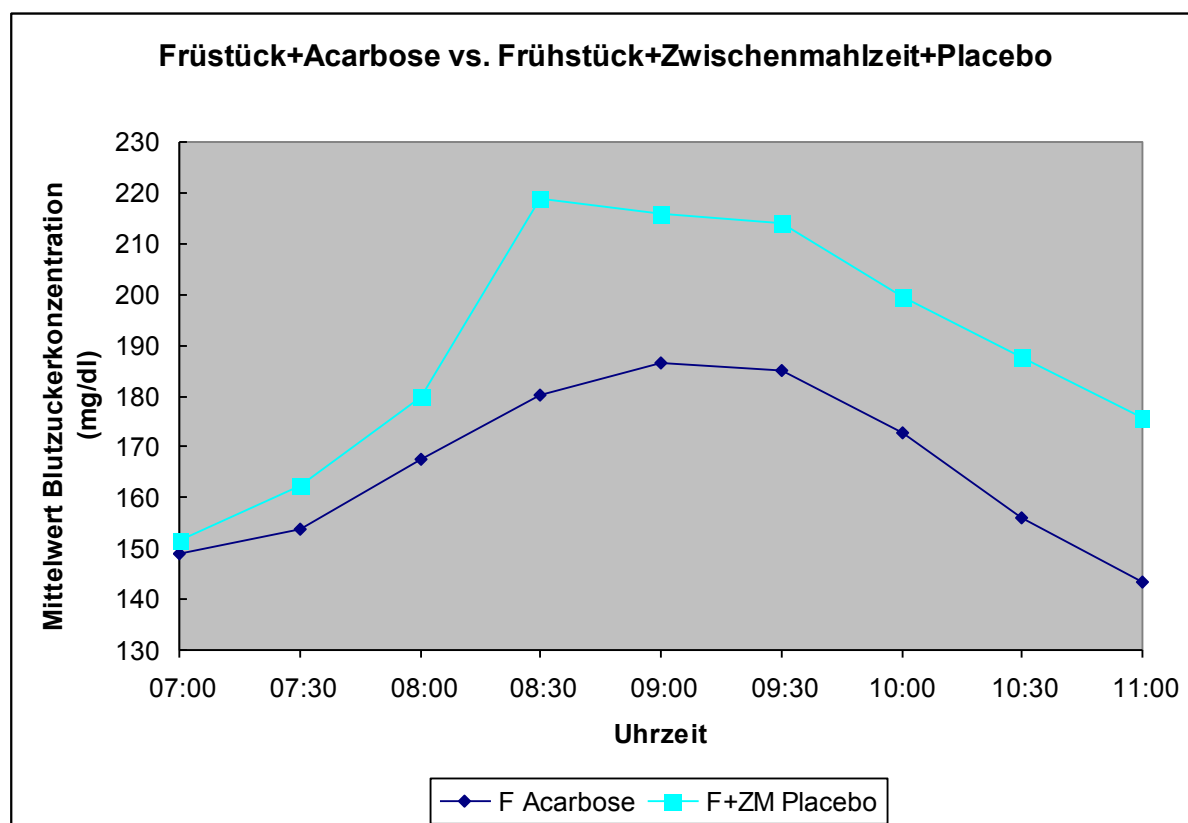
Wird in den Abbildungen 6.1.1 und 6.1.2 die Fläche unter den Kurven betrachtet, ist festzustellen, dass sie in beiden Regimen mit Acarbose kleiner ist als mit Placebo. Bei einem Frühstück beträgt die AUC (Area under Curve) der Blutglucose mit Acarbose 598,2 [(mg/dl) x h], bei der Placebogruppe mit einem Frühstück 637,2 [(mg/dl) x h]. In den Gruppen mit Frühstück und Zwischenmahlzeit betragen die Werte 607,4 [(mg/dl) x h] mit Acarbose und 692,1 [(mg/dl) x h] mit Placebo. Dies bedeutet im Mittel eine bei beiden Frühstücksvarianten um 9% bis 12% kleinere Fläche als unter Placebo. Somit ist ein Hauptkriterium der Studie erfüllt. Tabelle 6.1.4 gibt die statistische Auswertung der AUC von 7.30 Uhr bis 11.00 Uhr wieder.

Tabelle 6.1.4

		AUC Blutglucose [(mg/dl) x h]						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	598,2	166,9	387	504,8	558,9	663,8	1229
	Placebo	637,2	172,0	442	503,5	616,5	716,8	1167
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	607,4	139,1	405	519,0	571,0	636,5	914
	Placebo	692,1	177,2	421	582,5	632,8	744,0	1068

Um im Sinne der Studienintention den Auslassversuch einer Zwischenmahlzeit zu interpretieren, wird Abb. 6.1.3 betrachtet. Sie zeigt den Verlauf der mittleren Blutglucosewerte nach einem Frühstück mit Acarbose und den mittleren Verlauf der Blutglucosewerte nach Frühstück und Zwischenmahlzeit unter Placebo.

Abb. 6.1.3



Bei nahezu identischem Ausgangswert der Nüchternblutglucose um 7.00 Uhr ist deutlich zu sehen, dass im Behandlungsregime mit Acarbose ein geringerer Anstieg der Blutglucose zu verzeichnen ist. Weiterhin ist der Gesamtverlauf deutlich flacher, d.h. unter Acarbose werden starke Blutglucoseanstiege vermieden. Unterstützt wird diese Aussage durch Tabelle 6.1.5. Sie zeigt deutlich, dass der maximale mittlere Blutglucoseanstieg der Acarbosegruppen unter dem der Placebogruppen liegt.

Tabelle 6.1.5

		Maximaler Blutglucoseanstieg gegenüber 07.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	59,8	50,4	0	21,0	53,0	85,0	197
	Placebo	89,0	40,8	16	60,0	86,5	116,0	171
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	59,3	42,4	0	26,0	58,0	84,0	152
	Placebo	82,2	37,5	11	57,0	83,0	107,0	171

Ein weiterer Vergleich der Kurven in Abbildung 6.1.3 unter Zuhilfenahme von Tabelle 6.1.3 und 6.1.4 zeigt eine maximale mittlere punktuelle Differenz von 38,5 mg/dl 60 Minuten nach Einnahme des Frühstücks. Die Differenz des 90-Minuten-Wertes beträgt 29,1 mg/dl. Die Differenz der AUC beträgt 93,9 [(mg/dl) x h]. Dies bedeutet eine punktuelle maximale Reduzierung der mittleren postprandialen Blutglucose um 17,2%, beim 90-Minuten-Wert eine Reduzierung um 13,5% und bei der AUC eine Reduzierung um 14,9%. Unterstützt wird diese Aussage durch Tabelle 6.1.5. Sie zeigt die statistischen Werte des maximalen Blutglucoseanstieges gegenüber dem Ausgangswert um 07.00 Uhr. Es ist deutlich zu sehen, dass der mittlere maximale Blutglucoseanstieg in den Verumgruppen unter den Placebogruppen liegt. Bei einem Frühstück beträgt die Differenz Acarbose vs. Placebo 29,2 mg/dl, bei Frühstück und Zwischenmahlzeit 22,9 mg/dl. Dies beweist einen flacheren Anstieg der Blutglucosekurven der Verumgruppen und somit die postprandiale Wirksamkeit von Acarbose im Sinne unserer Studienintention.

Um weiterhin die Frage des Auslassversuches zu verifizieren, werden zusätzlich die Abbildungen 6.1.3 und 6.1.4 betrachtet. Diese zeigen den Verlauf der mittleren Blutglucosewerte nach Acarbosegabe mit und ohne Zwischenmahlzeit sowie nach Placebogabe mit und ohne Zwischenmahlzeit.

Abb. 6.1.4

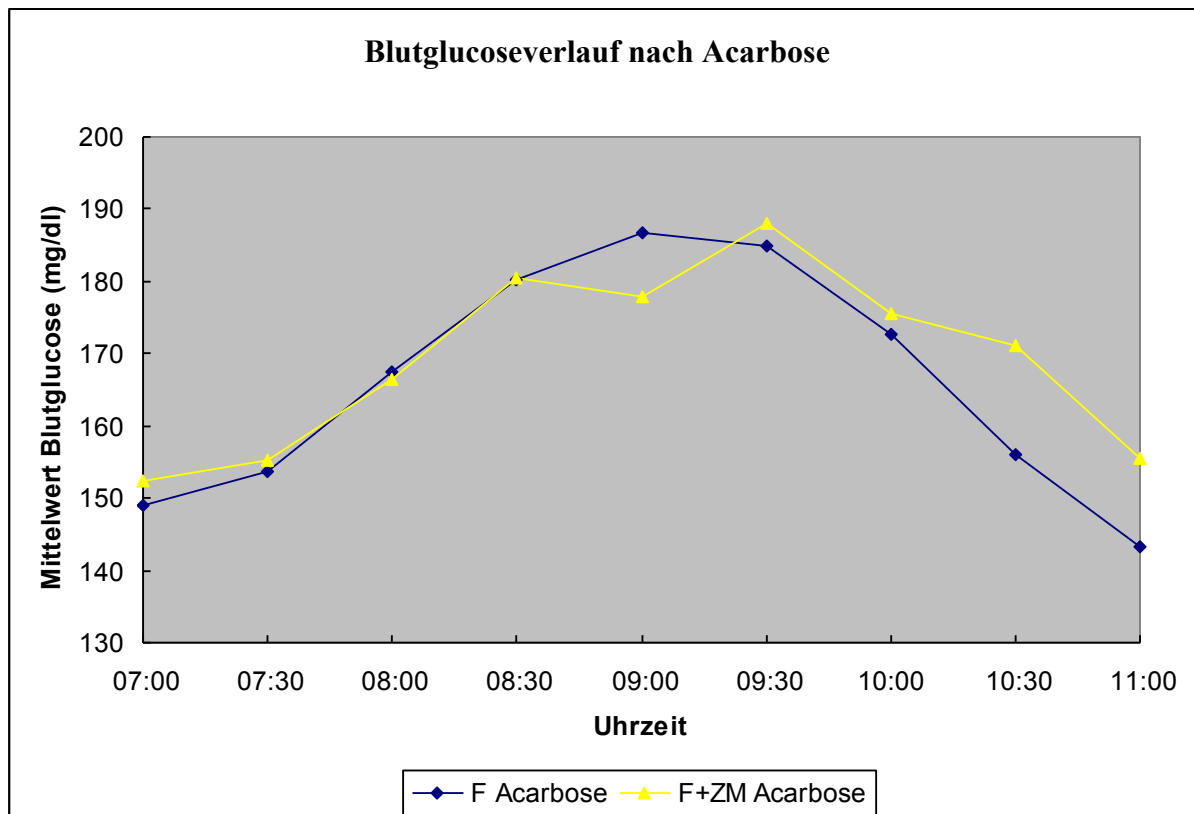
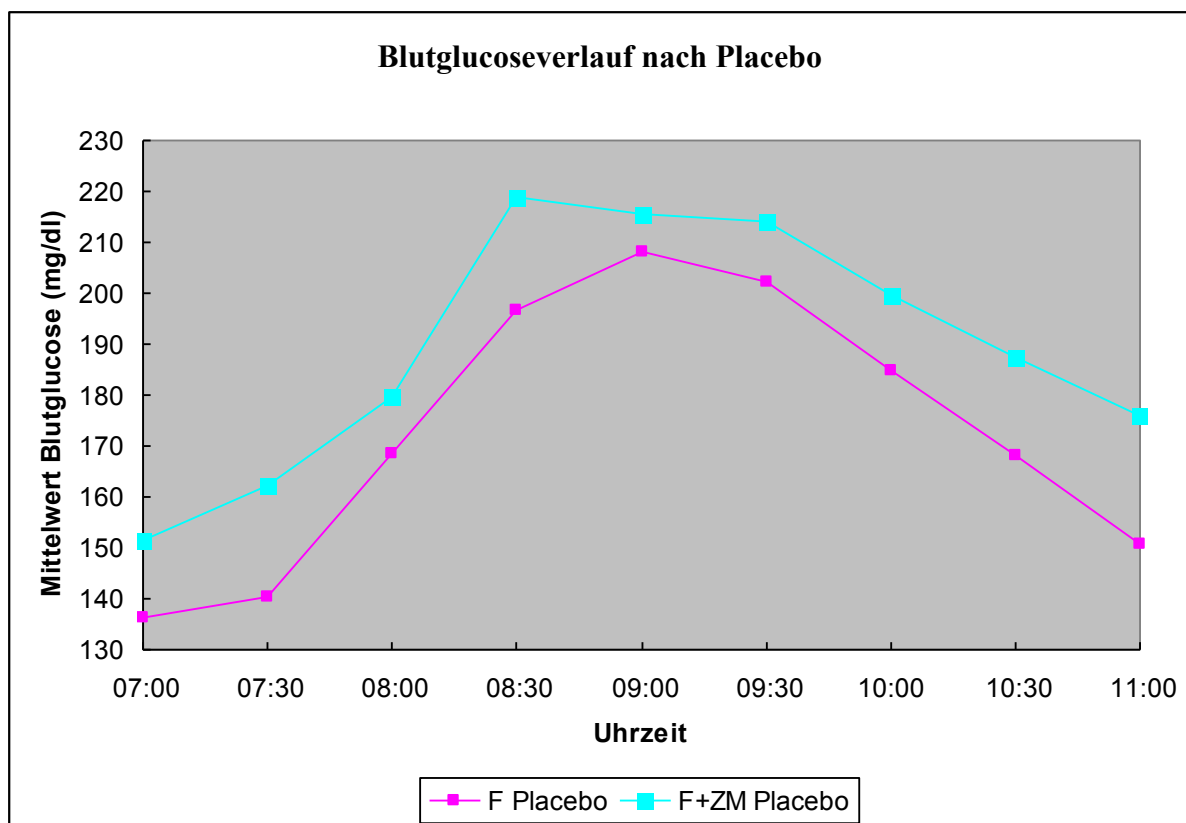


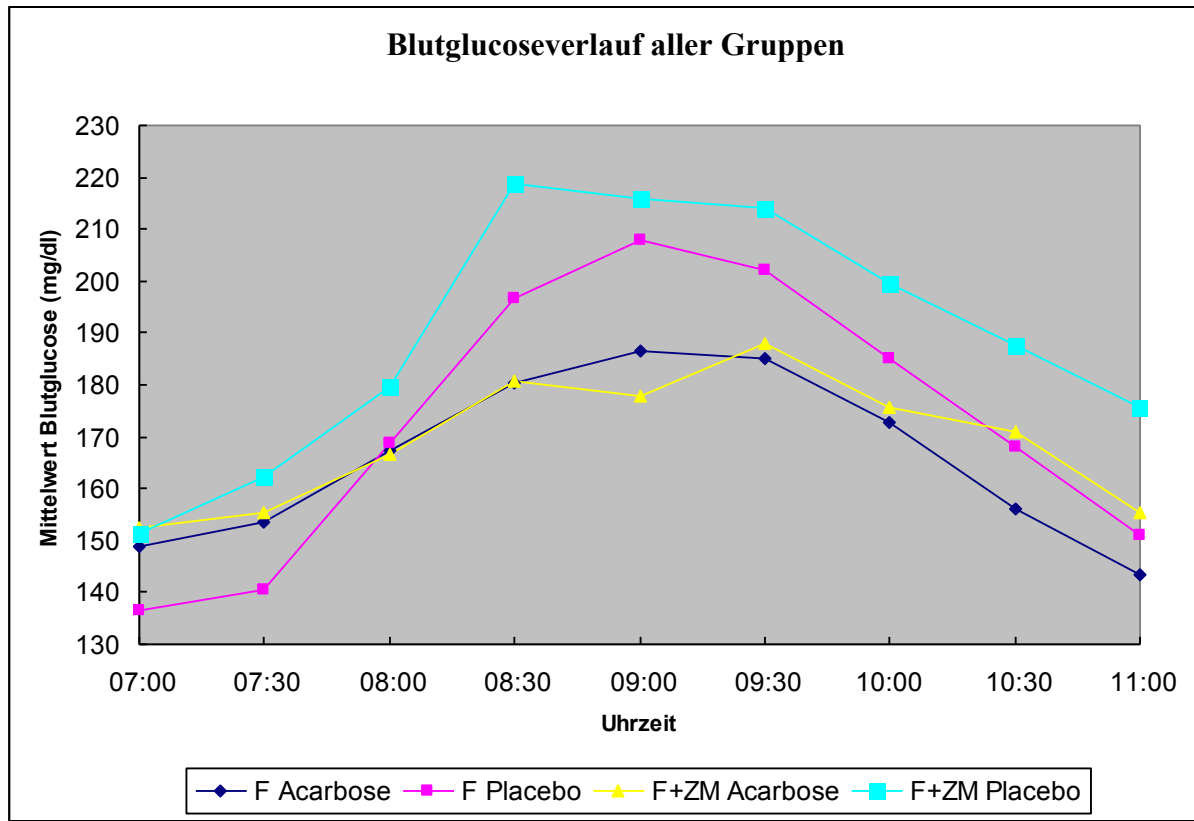
Abb. 6.1.5



In beiden Abbildungen ist zu sehen, dass die Blutglucosekurven sowohl bei einem Frühstück als auch bei einem Frühstück mit Zwischenmahlzeit nahezu deckungsgleich sind, d.h. es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsregimen mit einem Gesamtfrühstück oder Frühstück mit Zwischenmahlzeit bei sonst gleichen Bedingungen erkennen. Dies lässt die Interpretation zu, dass insulinpflichtige Diabetiker von einer Zwischenmahlzeit nicht profitieren. Somit sind im Sinne der Studienintention alle Hauptkriterien erfüllt.

Betrachtet man wie in Abbildung 6.1.5 alle Kurven gemeinsam, ist festzustellen, dass alle Endpunkte der Acarbosegruppen trotz zum Teil höherer Ausgangswerte der Nüchternblutglucosewerte unter den Endpunkten der Placebogruppen liegen. Auch dies zeigt zusätzlich die Bestätigung der Hypothese der Studie.

Abb. 6.1.6



6.2 Seruminsulin

Die Tabellen 6.2.1, 6.2.2 und 6.2.3 zeigen die statistischen Daten der Seruminsulinspiegel.

Tabelle 6.2.1

		Seruminsulin um 07.00 Uhr (mU/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	18,257	13,898	2,09	8,080	15,005	25,800	59,90
	Placebo	29,939	61,517	0,91	8,390	13,940	24,480	297,00
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	18,229	15,874	1,62	7,000	12,960	19,620	56,50
	Placebo	18,640	17,823	1,36	8,050	11,345	26,280	78,57

Tabelle 6.2.2

		Seruminsulin um 09.00 Uhr (mU/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	67,402	52,848	21,21	35,700	52,425	85,26	248,00
	Placebo	82,541	66,661	17,62	36,430	63,610	101,00	296,00
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	70,790	61,844	15,07	27,010	53,095	75,23	235,00
	Placebo	79,587	74,407	17,09	30,780	59,975	101,70	358,80

Tabelle 6.2.3

		Seruminsulin um 11.00 Uhr (mU/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	60,538	51,329	14,91	30,41	43,8500	72,32	247,80
	Placebo	67,100	69,182	9,30	25,42	41,250	99,46	318,00
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	61,876	56,462	15,39	25,73	46,305	65,70	251,00
	Placebo	68,380	66,040	21,67	36,60	49,970	84,88	333,80

Um eine Vergleichbarkeit herauszustellen, werden die Seruminsulinänderungen in Tabelle 6.2.4 und 6.2.5 dargestellt.

Tabelle 6.2.4

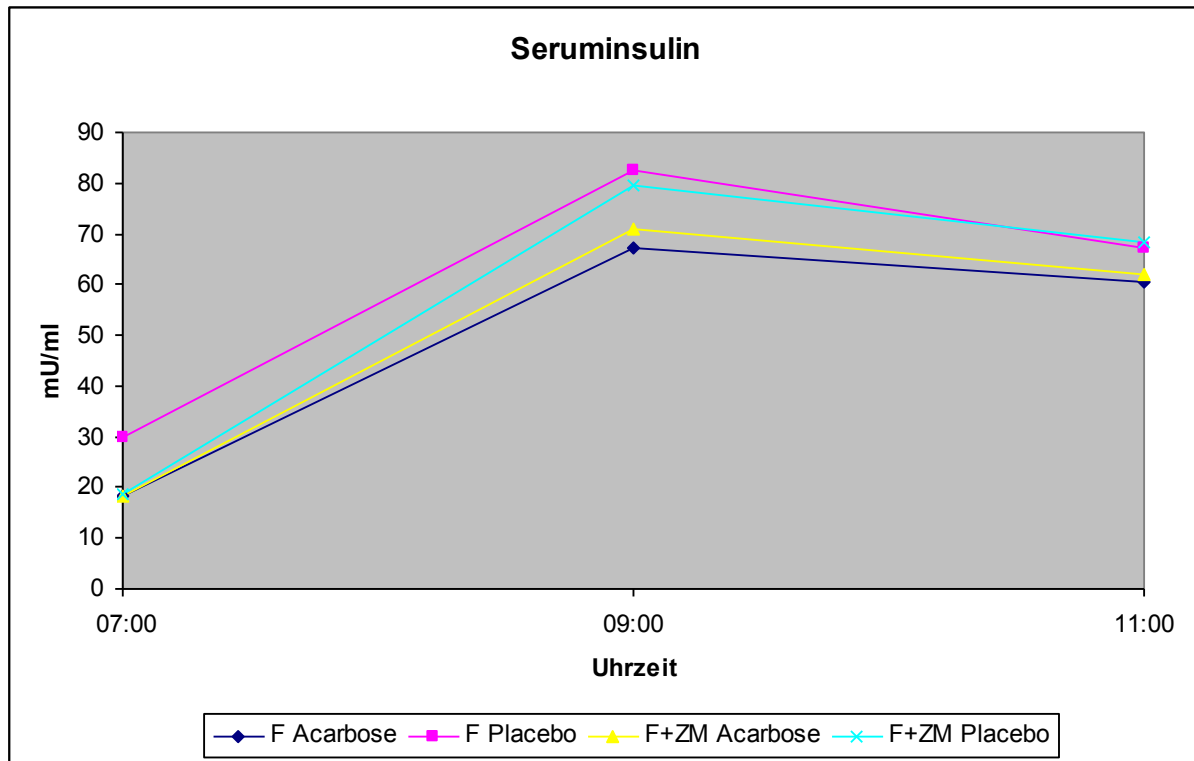
		Seruminsulinänderung zwischen 07.00 und 09.00 Uhr (mU/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	49,145	41,747	0,63	23,63	38,975	67,31	188,10
	Placebo	52,602	90,199	-275	29,20	47,405	86,06	222,40
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	52,562	53,929	-0,50	19,13	36,775	53,86	205,48
	Placebo	60,947	60,915	-0,95	219,72	43,380	75,42	280,23

Tabelle 6.2.5

		Seruminsulinänderung zwischen 07.00 und 11.00 Uhr (mU/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	42,281	40,567	6,19	19,31	34,405	43,8	187,9
	Placebo	37,161	90,742	- 287,7	14,30	28,660	73,49	244,4
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	43,647	48,689	-10,9	14,10	26,280	52,02	194,5
	Placebo	49,740	52,075	-1,0	20,32	39,025	58,90	255,23

Beim Vergleich der Mittelwerte der Seruminsulinspiegel zwischen den beiden Placebogruppen zum 90-Minuten-Wert nach Einnahme des Frühstücks (09.00 Uhr) ist zu beobachten, dass der mittlere Insulinanstieg im Regime mit einer Zwischenmahlzeit höher ausfällt (60,9 mU/ml) als nach einem Gesamtfrühstück (52,6 mU/ml). In den Acarbosegruppen ist dies ebenfalls zu sehen, hier fällt der Unterschied jedoch nicht so groß aus (52,6 mU/ml und 49,2 mU/ml). Es liegen aber beide Acarbosegruppen unter den Werten der Placebogruppen. Bei Betrachtung der Werte um 11.00 Uhr zeigt sich der gleiche Effekt. Auch hier sind die Werte bei den Gruppen mit Zwischenmahlzeit höher als bei den Gruppen mit Gesamtfrühstück. Die Acarbosegruppen liegen beide unter den Placebogruppen. Bildlich veranschaulicht wird dies durch Abbildung 6.2.1.

Abbildung 6.2.1



Beim Vergleich der beiden Acarbosegruppen fällt auf, dass bei fast identischem Ausgangswert die Gruppe „Acarbose + Frühstück“ den niedrigsten Wert aufweist, die Gruppe „Acarbose + Frühstück + Zwischenmahlzeit“ zeigt sich geringfügig über diesem Wert. Allerdings bleibt die letztere Gruppe über den gesamten Verlauf über der Gruppe „Acarbose und Frühstück“. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Zwischenmahlzeit für Typ 2-Diabetiker nicht von Vorteil ist und dass, wenn möglich, darauf verzichtet werden sollte. Zusätzlich verdeutlicht wird diese Aussage durch den in den Hauptkriterien festgelegten Vergleich der Gruppen „Acarbose + Frühstück“ und „Placebo + Frühstück + Zwischenmahlzeit“. Hier zeigt sich ein deutlich stärkerer Insulinanstieg in der Placebogruppe, der Unterschied um 09.00 Uhr beträgt -15,3% zu Gunsten der Acarbosegruppe. Insgesamt gesehen sind aber die Unterschiede wegen der geringen Fallzahl und der geringen Unterschiede statistisch nicht signifikant.

6.3 Fibrinogen

In den Tabellen 6.3.1, 6.3.2 und 6.3.3 werden die statistischen Daten von Fibrinogen dargestellt. Der Normbereich liegt bei 150 mg/dl bis 450 mg/dl.

Tabelle 6.3.1

		Fibrinogen um 07.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	493,2	108,2	305	409,0	464,5	578,0	720
	Placebo	494,0	113,0	280	402,0	497,0	569,0	762
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	514,0	109,9	300	434,0	517,0	601,0	720
	Placebo	501,2	98,7	349	436,0	487,5	561,0	733

Tabelle 6.3.2

		Fibrinogen um 09.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	495,9	108,1	303	415,0	490,5	553,0	740
	Placebo	478,9	95,5	320	413,0	479,0	538,0	720
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	517,0	103,0	303	424,0	539,5	596,0	664
	Placebo	494,5	99,0	340	429,0	488,5	574,0	676

Tabelle 6.3.3

		Fibrinogen um 11.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	502,1	110,4	325	420,0	512,0	569,0	720
	Placebo	499,0	96,5	336	431,0	500,0	561,0	720
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	514,0	108,0	274	434,0	510,0	611,0	664
	Placebo	503,5	107,0	324	415,0	520,0	565,0	720

Tabelle 6.3.4 und Tabelle 6.3.5 stellen die verglichenen Daten als Änderung zwischen den Untersuchungszeitpunkten dar.

Tabelle 6.3.4

		Fibrinogenänderung zwischen 07.00 und 09.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	2,7	42,6	-83	-22,0	2,0	20,0	87
	Placebo	-15,1	35,9	-61	-44,0	-24,5	18,0	56
Frühstück+	Acarbose	3,0	39,0	-92	-22,0	4,0	28,0	88
Zwischenmahlzeit	Placebo	-6,7	27,7	-57	-27,0	-7,0	10,0	45

Tabelle 6.3.5

		Fibrinogenänderung zwischen 07.00 und 11.00 Uhr (mg/dl)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	8,9	36,5	-44	-15,0	4,0	33,0	96
	Placebo	5,0	39,0	-47	-23,0	-2,5	24,0	123
Frühstück+	Acarbose	0,0	35,4	-78	-15,0	-3,0	22,0	68
Zwischenmahlzeit	Placebo	2,3	42,3	-111	-22,0	4,0	27,0	75

Es ist zu sehen, dass sowohl die Mittelwerte als auch die Medianwerte zu allen Untersuchungszeitpunkten über dem Normbereich liegen. Eine signifikante Änderung unter den Behandlungsregimen ist jedoch nicht zu erkennen. Die Werte bleiben oberhalb des Normbereiches. Hier erhielten wir keine weiteren Informationen hinsichtlich der Studienintention.

6.4 PAI-1

In den Tabellen 6.4.1, 6.4.2 und 6.4.3 werden die statistischen Daten von PAI-1 dargestellt. Der Normbereich liegt bei 4 ng/ml bis 43 ng/ml. Bei der Auswertung musste ein Wert der

Gruppe Frühstück mit Zwischenmahlzeit unter Placebo um 07.00 Uhr sowie zwei Werte um 09.00 Uhr wegen defekter Probenröhrchen als Drop out gewertet werden.

Tabelle 6.4.1

		PAI-1 um 07.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	63,6	88,7	4	24,0	40,0	70,0	440
	Placebo	60,9	73,5	19	32,0	44,0	60,0	380
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	69,9	96,6	8	22,0	49,0	70,0	480
	Placebo	52,5	31,7	17	30,0	48,0	76,0	152

Tabelle 6.4.2

		PAI-1 um 09.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	52,0	48,4	4	23,0	44,0	60,0	240
	Placebo	51,5	51,8	10	23,0	33,0	68,0	240
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	52,0	63,3	4	25,0	38,0	60,0	320
	Placebo	45,3	31,0	10	24,5	35,0	60,5	112

Tabelle 6.4.3

		PAI-1 um 11.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	50,6	42,3	9	30,0	39,0	60,0	220
	Placebo	49,1	35,4	15	30,0	39,0	55,0	176
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	54,8	46,8	14	24,0	40,0	60,0	220
	Placebo	39,5	28,2	10	24,0	36,0	44,0	150

Tabelle 6.4.4 und Tabelle 6.4.5 stellen die verglichenen Daten als Änderung zwischen den Untersuchungszeitpunkten dar.

Tabelle 6.4.4

		PAI-1 Änderung zwischen 07.00 und 09.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	-11,6	47,4	-200,0	-18,0	-4,5	4,0	56
	Placebo	-9,3	37,9	-140,0	-20,0	-7,5	2,0	65
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	-18,0	35,8	-160,0	-24,0	-9,0	0,0	20
	Placebo	-9,8	23,0	-52,0	-20,0	-9,0	1,0	55

Tabelle 6.4.5

		PAI-1 Änderung zwischen 07.00 und 11.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	-13,0	54,3	-220	-22,0	-4,0	16,0	56
	Placebo	-11,7	48,2	-204	-20,0	-4,0	3,0	55
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	-15,1	65,8	-260	-35,0	-2,5	28,0	68
	Placebo	-13,8	34,2	-100	-24,0	-7,0	-4,0	95

Bei Betrachtung der Ergebnisse ist festzustellen, dass die Mittelwerte um 7.00 Uhr und um 9.00 Uhr über dem Normbereich liegen. Bei den 11.00 Uhr-Werten ist allein die Gruppe „Acarbose + Frühstück + Zwischenmahlzeit“ im Normbereich. Betrachtet man die Mediane, so sind alle Werte im Normbereich. Postprandial fallen die PAI-1 Werte im Median um 4,4 bis 9 ng/ml ab. Ein signifikanter Unterschied ist bei den unterschiedlichen Behandlungsregimen jedoch nicht nachzuweisen.

6.5 Faktor VII

In den Tabellen 6.5.1, 6.5.2 und 6.5.3 werden die statistischen Daten von Faktor VII dargestellt. Der Normbereich liegt bei 70% bis 130%. Bei der Auswertung musste ein Wert der Gruppe Frühstück mit Zwischenmahlzeit unter Placebo um 07.00 Uhr sowie ein Wert um 09.00 Uhr wegen defekter Probenröhrchen als Drop out gewertet werden.

Tabelle 6.5.1

		Faktor VII um 07.00 Uhr (%)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	107,2	21,8	69	95,0	104,5	123,0	149
	Placebo	115,6	51,7	18	90,0	105,5	137,0	281
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	110,4	24,5	62	100,0	110,0	124,0	168
	Placebo	114,0	30,2	67	94,0	107,0	129,0	178

Tabelle 6.5.2

		Faktor VII um 09.00 Uhr (%)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	110,0	35,4	65	91,0	102,5	116,0	236
	Placebo	109,7	58,5	9	91,0	99,0	120,0	339
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	104,4	22,5	63	90,0	105,5	117,0	141
	Placebo	103,6	23,9	57	91,0	100,0	123,0	145

Tabelle 6.5.3

		Faktor VII um 11.00 Uhr (%)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	109,5	29,5	62	97,0	103,5	122,0	200
	Placebo	103,4	35,9	10	88,0	102,0	127,0	200
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	105,2	21,5	71	99,0	103,5	111,0	172
	Placebo	110,9	36,5	63	88,0	101,5	133,0	200

Tabelle 6.5.4

		Faktor VII Änderung zwischen um 07.00 und 09.00Uhr (%)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	2,9	25,2	-13	-9,0	-3,0	4,0	110
	Placebo	-5,9	20,5	-57	-17,0	-5,0	1,0	58
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	-6,0	13,2	-47	-10,0	-5,0	3,0	19
	Placebo	-10,2	19,7	-85	-14,0	-4,5	-3,0	18

Tabelle 6.5.5

		Faktor VII Änderung zwischen 07.00 und 11.00 Uhr (%)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	2,4	16,9	-23	-7,0	-1,0	11,0	56
	Placebo	-12,2	36,4	-165	-14,0	-6,5	1,0	37
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	-5,2	14,6	-40	-11,0	-4,5	2,0	25
	Placebo	-2,5	28,0	-90	-10,0	-6,0	5,0	55

Die Faktor VII Werte befanden sich zu allen Zeitpunkten bei allen Behandlungsregimen im Normbereich. Zwar fallen die Werte postprandial im Median um 3% bis 6,5% ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen ist jedoch nicht zu erkennen.

6.6 Glucose im Urin

In den Tabellen 6.6.1, 6.6.2 und 6.6.3 werden die statistischen Daten von Glucose im Urin dargestellt.

Tabelle 6.6.1

		Glucose im Urin um 07.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	0,011	0,053	0,00	0,000	0,000	0,000	0,25
	Placebo	0,011	0,053	0,00	0,000	0,000	0,000	0,25
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10
	Placebo	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10

Tabelle 6.6.2

		Glucose im Urin um 09.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10
	Placebo	0,011	0,053	0,00	0,000	0,000	0,000	0,25
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10
	Placebo	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10

Tabelle 6.6.3

		Glucose im Urin um 11.00 Uhr (ng/ml)						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Frühstück	Acarbose	0,011	0,053	0,00	0,000	0,000	0,000	0,25
	Placebo	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10
Frühstück+ Zwischenmahlzeit	Acarbose	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10
	Placebo	0,005	0,021	0,00	0,000	0,000	0,000	0,10

Mit Ausnahme weniger positiver Befunde lagen die Probanden mit ihrer Uringlucose beim Wert 0. Aus diesem Grund ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen zu erkennen. Es können keine neuen Erkenntnisse im Sinne der Studienintention gewonnen werden.

6.7 Verträglichkeit und unerwünschte Nebenwirkungen

Alle Probanden schätzten die Verträglichkeit von Acarbose als sehr gut ein. Es wurden keine Nebenwirkungen angegeben. Keiner der Probanden konnte auf Grund von Nebenwirkungen einen Unterschied zwischen Verum oder Placebo angeben.

6.8 Laboranalyse

Bei allen Studienteilnehmern wurde bei der Screening- und Abschlussuntersuchung die vorher festgelegten Parameter kontrolliert und eine Urinuntersuchung durchgeführt. Da bei allen in die Studie einbezogenen Probanden ein problemloser Verlauf dokumentiert ist, konnte auch zwischen Screening- und Abschlussuntersuchung kein Unterschied bezüglich der untersuchten Parameter festgestellt werden. Die Werte blieben stabil im Bereich der Screeninguntersuchung.

VII.

Diskussion

Bei Typ 2-Diabetikern ist die postprandiale Blutglucoseregulierung schwierig. Ist die aus der Mahlzeit gewonnene Glucose bereits verstoffwechselt, wenn die applizierte Insulinwirkung noch anhält, wird die Einnahme einer Zwischenmahlzeit erforderlich. Um eine ausgeglichene Stoffwechsellage zu erreichen, muss der Typ 2-Diabetiker sowohl eine strenge Abfolge von Mahlzeiten mit den dazugehörigen Insulininjektionen einhalten, als auch eine starke Selbstdisziplin bezüglich zusätzlicher Nahrungsaufnahme vorweisen, da wegen der bestehenden Insulinresistenz eine geringere Insulinwirkung besteht. Dies bedeutet, dass der Typ 2-Diabetiker stets eine strenge Diät einhalten muss. Zusätzlich sollte er aber auch wegen der nachgewiesenen Insulinresistenz zu deren Verbesserung körperliche Ertüchtigung betreiben. Viele Typ 2-Diabetiker empfinden den ihnen auferlegten Speiseplan im Rahmen der Diät als Bevormundung und Einschränkung in ihrer Lebensqualität (SCHIELE, 1993). Auf Reisen oder aber auch im Beruf ist es oft schwierig, die vorgegebenen Mahlzeiten einzuhalten. Es erfordert in der Freizeit ein Höchstmaß an Disziplin, sportliche Aktivitäten regelmäßig zu praktizieren und vorgegebene Obergrenzen an Kohlenhydraten zu den Mahlzeiten nicht zu überschreiten. Der Patient ist in seinem Behandlungsregime gefangen.

Innerhalb dieser Studie wird sich mit der Frage beschäftigt, ob es notwendig ist, insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker mit Zwischenmahlzeiten und Normalinsulintherapie zu behandeln. Ziel war es, dem Patienten eine Auflockerung des Behandlungsregimes zu ermöglichen, um die Lebensqualität zu steigern und um die Compliance bezüglich seiner Eigenverantwortung zu stabilisieren bzw. noch zu verbessern. Hierbei wurde sich für die Zeit nach dem Frühstück entschieden, da eine am Vormittag optimierte Stoffwechsellage für den weiteren Tagesablauf positiv richtungsweisend ist und für den Patienten selbst einen Motivationsanreiz darstellt. Herauszufinden galt, ob es mit dem Alpha-Glucosidase-Inhibitor Acarbose möglich wäre, auf die morgendliche Zwischenmahlzeit zu verzichten und stattdessen die sonst auf zwei Mahlzeiten verteilte Kohlenhydratmenge mit einem Frühstück bei sonst gleich bleibenden Behandlungsschemata einzunehmen. Die Lebensqualität sollte neben der physiologischeren postprandialen Blutglucose gesteigert werden. Acarbose ist hierfür geeignet.

Acarbose ist ein auf biologischem Weg gewonnenes Pseudotetrasaccharid, das die intestinalen Alpha-Glucosidasen des Darms kompetitiv hemmt. Dadurch wird die Kohlenhydratdigestion gehemmt und somit die Glucoseresorption vermindert, was zu einem verzögerten Anstieg der postprandialen Glucose und des Seruminsulins führt. In zahlreichen Studien konnte bereits die Wirksamkeit von Acarbose im Hinblick auf eine Optimierung der diabetischen

Stoffwechsellaage belegt werden (HILLEBRAND et al., 1979; GERARD et al., 1986; STURM, 1992; MC KAY et al., 1999; ZICK, 2001). Es zeigten sich gerade bei Typ 2 Diabetikern bei längerer Anwendung von Acarbose positive Nebeneffekte. Hier ist vor allem die Senkung des HbA1c zu nennen (HENRICHS et al. 1981; SCHÖFFLING und HILLEBRAND, 1981; BISCHOFF, 1992). Weiterhin konnte in mehreren Studien eine Verbesserung des postprandialen Blutglucoseprofils nachgewiesen werden (HILLEBRAND et al., 1979; WALTON et al., 1979; GERARD et al., 1981).

Unsere Studienergebnisse zeigen - jeweils mit gleicher Kohlenhydratmenge - dass die Blutglucosewerte der Acarbosegruppen sowohl bei einem Frühstück als auch bei Frühstück und Zwischenmahlzeit unter denen der Placebogruppen liegen. Insgesamt zeigen die Acarbosegruppen einen flacheren Verlauf der Blutglucosewerte. Dies war im Hinblick auf die bereits erwähnten Studien zu erwarten. Der als Hauptzielvariable angegebene 90-Minuten-Wert nach dem Frühstück fällt auch in den Acarbosegruppen niedriger aus. Es ergab sich jedoch bei diesem Wert kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Frühstücksgruppen untereinander. Das gleiche Ergebnis zeigt sich auch bei den Gruppen mit Frühstück und Zwischenmahlzeit. Das ist neu. Werden nun noch die Endpunkte der Studientage betrachtet, ist festzustellen, dass kein hypoglykämischer Wert, insbesondere der Acarbosegruppen zu messen war. Dies bedeutet, dass auf die Einnahme einer Zwischenmahlzeit bei Gabe von Acarbose verzichtet werden kann. Verdeutlicht wird diese Aussage zusätzlich durch den Vergleich der Flächen unter den Kurven der beiden Regime „Acarbose und Frühstück“ und „Frühstück + Zwischenmahlzeit + Placebo“. Dies ist deshalb bedeutend, da nun erwiesen ist, dass das vorhandene strenge Kohlenhydrat-Behandlungsregime für den Patienten des Diabetes ohne Verschlechterung der Stoffwechsellaage gelockert werden kann. GERARD et al. (1981) berichteten bei Beibehaltung der Insulindosis wegen des insulinsparenden Effekts vom potentiellen Risiko vermehrt auftretender Hypoglykämien unter Acarbose und empfahlen deshalb eine Verringerung der Insulindosis. Dieser Effekt zeigte sich bei unserer Studie nicht. Obwohl wir die Insulinmenge nicht verminderten und auch den Spritz-Ess-Abstand beibehielten, zeigte sich bei unseren Untersuchungen nach Analyse der individuellen Blutglucoseprofile zwar ein sehr deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsformen „Acarbose + Frühstück“ und „Placebo + Frühstück + Zwischenmahlzeit“, eine Gefahr für eine Hypoglykämie konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bietet dem behandelten Patient eine weitere Möglichkeit die zusätzlichen Broteinheiten der Zwischenmahlzeit einzusparen. Dies würde therapeutisch eine geringere Kohlenhydratzufuhr und somit auch eine geringere Kalorienzufuhr ermöglichen. Bei einer geringeren Zufuhr an

Kohlenhydraten würde dann das bestehende Insulinregime reduziert werden. Eine zusätzliche Motivation für den Patienten könnte generiert werden, weil eine Einsparung von Insulin einen positiven motivierenden Aspekt darstellt. Die Gefahr der Insulinmast bei Typ 2 Diabetikern wurde herabgesetzt, Gewichtsreduktionen könnten vereinfacht und die Lebensqualität des einzelnen Patienten gesteigert werden. Somit waren alle Hauptkriterien der Studie erfüllt.

Der Vergleich der postprandialen Seruminsulinprofile zeigte, dass ein geringer Unterschied zwischen den Acarbose- und Placebogruppen besteht. Die Acarbosegruppen lagen immer unter den Placebogruppen. Eine statistische Signifikanz ergab sich aber wegen der geringen Fallzahl und der geringen Unterschiede nicht. In der Literatur findet man zwar zahlreiche Berichte über die Senkung des postprandialen Seruminsulinspiegels nach Acarboseeinnahme (JENKINS et al., 1979; HILLEBRAND et al., 1979; KIRCHGESSNER et al., 1981; TAYLOR und BARKER, 1983; GROOP et al., 1986; STURM, 1992; BISCHOFF, 1994), was unsere Studienergebnisse unterstützen würde. Jedoch ergeben sich bei genauerer Betrachtung der Studien doch starke Unterschiede. So wurde in den Studien Acarbose über einen längeren Zeitraum gegeben, was bei hiesiger Studie nicht der Fall war. Hier erhielten die Probanden Acarbose lediglich an zwei Tagen. Weiterhin waren in den oben aufgeführten Studien die Insulinapplikationen standardisiert. In dieser Studie war dies nicht der Fall, da die Insulinmenge zwar individuell an allen vier Untersuchungstagen beibehalten wurde, sich jedoch von Proband zu Proband hinsichtlich Dosis und Typ unterschied. Auch der Injektionsort war nicht einheitlich, da die Probanden ihre persönlichen Alltagsgewohnheiten beibehalten sollten. Auch war in unserer Studie das Frühstück und die Zwischenmahlzeit nicht für alle Probanden gleich, sondern wurde lediglich in seiner Zusammensetzung standardisiert. Die Menge des Frühstücks und der Zwischenmahlzeit blieben individuell angepasst. Dies war bewusst angestrebt, da die Effektivität der Therapie unter natürlichen Lebensbedingungen geprüft werden sollte.

Bei Typ 2-Diabetikern beruht das erhöhte Risiko für das Auftreten einer Atherosklerose mit ihren Folgeerscheinungen auf einer komplexen metabolischen Störung mit Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie, endothelialer Dysfunktion und Alteration des Gerinnungssystems. Meist vor Manifestation eines Typ 2-Diabetes besteht das metabolische Syndrom, das heißt in erster Linie eine Insulinresistenz, die mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, abdominelle Adipositas, Dyslipidämie und erhöhten Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) einhergeht. Die Kombination dieser auch in unserer Studie bestimmten Faktoren beeinflusst in entscheidendem Maß die rasche Entwicklung der Atherosklerose. Dies ist durch eine Reihe von lokalen Besonderheiten

in der arteriellen Gefäßwand des Typ 2-Diabetikers bedingt. Zunächst ist in Bezug auf das Endothel bekannt, dass bei Typ 2-Diabetikern in verstärktem Maß eine endotheliale Dysfunktion vorliegt, die mit dem Verlust seiner antithrombogenen Eigenschaften einerseits und einer erhöhten Thrombogenität der Zellen andererseits einhergeht. Dies scheint mit einer erhöhten Expression von Gewebsthromboplastin (Tissue Faktor, TF) einherzugehen. Zusätzlich weisen arteriosklerotische Läsionen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern einige histologische Besonderheiten auf. Bei Diabetikern zeigen die Plaques eine vermehrte Instabilität (MULAC, 2005). Bezüglich der Plaquezusammensetzung ist der nekrotische Lipidanteil wesentlich höher als beim gesunden Patienten, so dass diese Läsionen eine erhöhte Fragilität und Thrombogenität aufweisen. Ferner enthalten die Plaques diabetischer Patienten mehr Makrophagen und Schaumzellen. Nachdem diese Zellen durch Freisetzung matrixdegenerierender Enzyme in entscheidendem Maß zur Ausdünnung der schützenden fibrösen Kappe der Plaque beitragen, resultiert hieraus ein gehäuftes Vorkommen von Einrissen in der Plaqueoberfläche und somit auch ein gehäuftes Vorkommen von Thromben (KOENIG, 2001). Im Rahmen einer Plaqueruptur kommt es zur Exposition der in der Plaque befindlichen Makrophagen und Schaumzellen gegenüber dem zirkulierenden Blut mit der Folge der Gerinnungsaktivierung und Ausbildung von Thromben. Die Thrombogenität dieser Zellen beruht auf der Oberflächenexpression von Gewebsthromboplastin (Tissue Faktor, TF), welches durch Bindung und proteolytische Spaltung von Faktor VII zur Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade führt. Neben der lokalen Hyperkoagulabilität im Bereich eines arteriosklerotischen Plaque ist beim Diabetiker auch die systematische Gerinnung auf komplexe Weise gestört. So finden sich eine Reihe von prokoagulatorischen Faktoren wie Fibrinogen (Faktor I), wie oben schon erwähnt Faktor VII, Faktor VIII, Faktor IX und Faktor XII. In diesem Zusammenhang beschrieben JAEGER und LABERRE 2004, dass eine Erhöhung des Fibrinogens in den oberen Normbereich in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie hohem Blutdruck, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus das Risiko für tödliche und nichttödliche atherothrombotische Komplikationen auf das sechs bis zwölffache erhöht. Ein weiterer charakteristischer Befund beim Diabetiker sind erhöhte Plasmaspiegel des wichtigsten körpereigenen Inhibitors der Fibrinolyse, dem PAI-1. Die erhöhten PAI-1-Spiegel bewirken eine weitere Verschiebung der hämostatischen Balance in Richtung einer systemischen Hyperkoagulabilität. Derartig einschneidende Veränderungen des Hämostasesystems finden sich leider nicht nur beim manifesten Typ 2-Diabetes, sondern können bereits beim Vorliegen einer Insulinresistenz, im Rahmen des metabolischen Syndroms sowie beim Vorliegen erhöhter Nüchternblutglucose ohne gestörte Glucosetoleranz vorliegen (KOENIG, 2001). Aus die-

sem Grund wurden im Rahmen dieser Studie die Gerinnungsparameter Fibrinogen, Faktor VII und PAI-1 bestimmt. Mit hiesigen Ergebnissen kann bestätigt werden, dass insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker den Risikofaktor Fibrinogen in erhöhter Form aufweisen. Jedoch brachte dies im Sinne der Studienintention keine neuen Erkenntnisse. Eine signifikante Änderung unter den verschiedenen Behandlungstagen konnte nicht beobachtet werden. Die erhobenen Werte von Faktor VII zeigten sich alle im Normbereich. Ein signifikanter Unterschied der verschiedenen Behandlungsregime konnte auch bei diesem Parameter nicht festgestellt werden. Da aber wie oben bereits erwähnt eine Faktor VII-Erhöhung bei Typ 2-Diabetikern fast schon obligat ist, muss unsere Weiterverarbeitung des Blutes hier in Frage gestellt werden. Ein weiterer Aspekt ist, dass die Werte zur Bestimmung in ein Fremdlabor versandt wurden. Eine Unterbrechung der Kühlkette mit anschließenden Fehlmessungen kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Bezüglich der gewonnenen PAI-1 Werte ist festzustellen, dass die Werte mit Ausnahme eines einzigen Endpunktes im Mittel über dem Normbereich liegen. Postprandial ist ein Abfall der medianen Werte festzustellen. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen ist auch hier nicht ersichtlich. Es ist darüber hinaus in keiner Studie zu PAI-1 ein Hinweis zu finden, dass postprandial die Werte fallen. Bei äußerst geringen Schwankungen innerhalb der Werte bei verschiedenster Güte der Diabeteseinstellung im Patientengut muss auch hier zunächst unsere Weiterverarbeitung des Blutes in Frage gestellt werden. Des Weiteren wurden auch die Proben für PAI-1 in ein Fremdlabor versandt, so dass eine Unterbrechung der Kühlkette mit anschließenden Fehlmessungen ebenfalls nicht auszuschließen ist. Daher erhalten wir auch aus diesen Daten keine weiteren Erkenntnisse im Sinne der Studienintention. Die bestimmten Parameter waren von uns ebenfalls nur als Nebenzielvariable gekennzeichnet.

Hier bleibt lediglich die Erkenntnis, dass der Typ 2-Diabetiker allein wegen der bei uns über dem Normbereich liegenden Werte des Fibrinogens als Hochrisikopatient bezüglich kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu werten ist. Dies drückt sich auch in den schon bestehenden Langzeitkomplikationen der Probanden aus.

Als letzte Nebenzielvariable wurde die Glucose im Urin bestimmt. Da bis auf wenige Ausnahmen keine Glucose im Urin nachgewiesen werden konnte, war dieser Parameter kein Störfaktor in der Beurteilung der postprandialen Glucose.

Bezüglich der Verträglichkeit der Acarbose konnten unsere Probanden keine negativen Ereignisse berichten. Problematische intestinale Nebenwirkungen wie Flatulenz, Meteorismus und weiche Stühle, welche in zahlreichen Studien beschrieben wurden (HILLEBRAND et al., 1979; WALTON et al., 1979; TAYLOR und BARKER, 1983; SCHWARTZKOPFF und

CALDER, 1984; STURM, 1992), waren bei uns nicht nachzuweisen. Es ist unumstritten, dass die genannten Nebenwirkungen auftreten können und daher vor allem im Alltag lästig sind. Sie dürften auch zu einer verminderten Compliance im Rahmen eines Summationseffektes führen. Allerdings ist auch erwiesen, dass diese unerwünschten Nebeneffekte der Acarbose nach längerer Behandlungsdauer nachlassen und vollends verschwinden (DIMITRIADIS et al., 1986; BISCHOFF, 1994). Ursache ist dabei jedoch nicht die reduzierte Wirksamkeit von Acarbose, sondern die Anpassung der Enzymleistung an die Kohlenhydratverdauung (BISCHOFF, 1994), indem die Alpha-Glucosidase-Aktivität in den unteren Dünndarm und oberen Dickdarmabschnitten zunimmt (DIMITRIADIS et al., 1986). AUBELL et al. (1983) und Sturm (1992) betonten die individuellen Unterschiede der Glucosidaseaktivität und empfehlen deshalb neben einschleichender Dosierung eine individuelle Dosisanpassung. Obwohl wir auf eine einschleichende Dosissteigerung verzichteten und Acarbose stattdessen gleich in der Dosierung mit 100 mg gaben, war die Verträglichkeit überraschend gut. Dies mag wohl auch mit der nur kurzfristigen Gabe und eventuellen Pausen auf Grund des Randomplanes zusammenhängen. Letztendlich aber, um für den Alltag so wenig wie möglich Unannehmlichkeiten zu bereiten sollte eine einschleichende Dosierung empfohlen werden und, wenn nötig, bedarfsadaptiert gegeben werden, z.B. zum Zeitpunkt der höchsten Insulinresistenz, d.h. den höchsten postprandialen Blutglucoseanstieg.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen deutlich, dass insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker nach Einnahme von 100 mg Acarbose auf eine morgendliche Zwischenmahlzeit verzichten können. Stattdessen ist es möglich, die Zwischenmahlzeit in das Frühstück zu integrieren und somit eine größere Menge an Kohlenhydraten mit dem Frühstück zu verzehren. Dies stellt zunächst eine sehr große Erleichterung im täglichen Umgang mit der Krankheit dar, da es zum Beispiel gerade für berufstätige Diabetiker (Akkordarbeiter, Ärzte, Pflegepersonal) häufig problematisch ist, während der Arbeitszeit eine Zwischenmahlzeit einzunehmen. Auch im Privatleben kann dadurch ein MehrgeWINN an Lebensqualität erreicht werden. Man denke an Fernreisen, und das Einsparen einer Zwischenmahlzeit. Auch bei Einladungen zum Essen kann einmal etwas mehr als gewohnt gegessen werden. Dabei kann der Patient sein übliches Insulin spritzen ohne noch einmal nachspritzen zu müssen oder gar den Spritzmodus zu verändern. Insgesamt bedeutet es eine größere Variationsbreite im Umgang mit dem täglichen Essen und somit ein Zugewinn an Lebensqualität.

VIII.

Einzelkurven

Bei Betrachtung der Blutglucoseprofile der Probanden 001, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022 und 023 lassen sich die anhand der Mittelwertkurven demonstrierten Ergebnisse nochmals im Einzelnen nachvollziehen. Wie bereits erläutert wurden die Studienteilnehmer 002 und 024 nicht in die Untersuchungen einbezogen. Da bei Patient 002 bereits der Ausschluss nach dem Sicherheitslabor erfolgte, und keine Studienmedikation verabreicht wurde, liegen hier keine Daten vor. Von Patient 024 wurde nach Abbruch am zweiten Tag wegen Problemen bei der Blutentnahme die Verwertung der bisherigen Daten untersagt. Hier liegen auch keine Daten vor.

Zusätzliche Erläuterungen bedürfen die Blutglucosekurven der Patienten 001, 006, 010, 011, 012, und 021. Bei Patient 001 zeigt sich der Blutglucosewert um 09.00 Uhr im Behandlungsregime „Frühstück und Acarbose“ stark erhöht. Bei sonst regelmäßigem Verlauf der übrigen Behandlungstage auch unter Betrachtung der Seruminsulinverläufe muss hier von einem Ausreißer in Form eines Messfehlers ausgegangen werden. Das Gleiche gilt für die Patienten 006 um 08.30 Uhr und 09.00 Uhr im Regime „Frühstück, Zwischenmahlzeit und Acarbose“, 010 um 09.30 Uhr im Regime „Frühstück, Zwischenmahlzeit und Acarbose“, 012 um 08.00 Uhr im Regime „Frühstück und Acarbose“, 021 um 09.30 Uhr im Regime „Frühstück, Zwischenmahlzeit und Acarbose“. Bei Patient 011 zeigt sich ein starker Abfall des Blutglucosewertes um 09.00 Uhr im Regime „Frühstück und Acarbose“ um eine halbe Stunde später steil anzusteigen. Dies wird erklärt durch zunächst Insulinwirkung mit anschließender Gegenregulation. Bei stark schwankendem Verlauf der Placebogruppenwerte muss bei diesem Patient von einer mangelhaften Insulineinstellung ausgegangen werden.

Bei allen Blutglucosekurven mit Acarbose zeigt sich in der Einzelbetrachtung kein Hinweis auf drohende Hypoglycämie.

Im Anschluss werden die Einzelkurven dargestellt, ergänzend dazu die Blutglucosewerte und Seruminsulinwerte in tabellarischer Form.

Abbildung 8.1

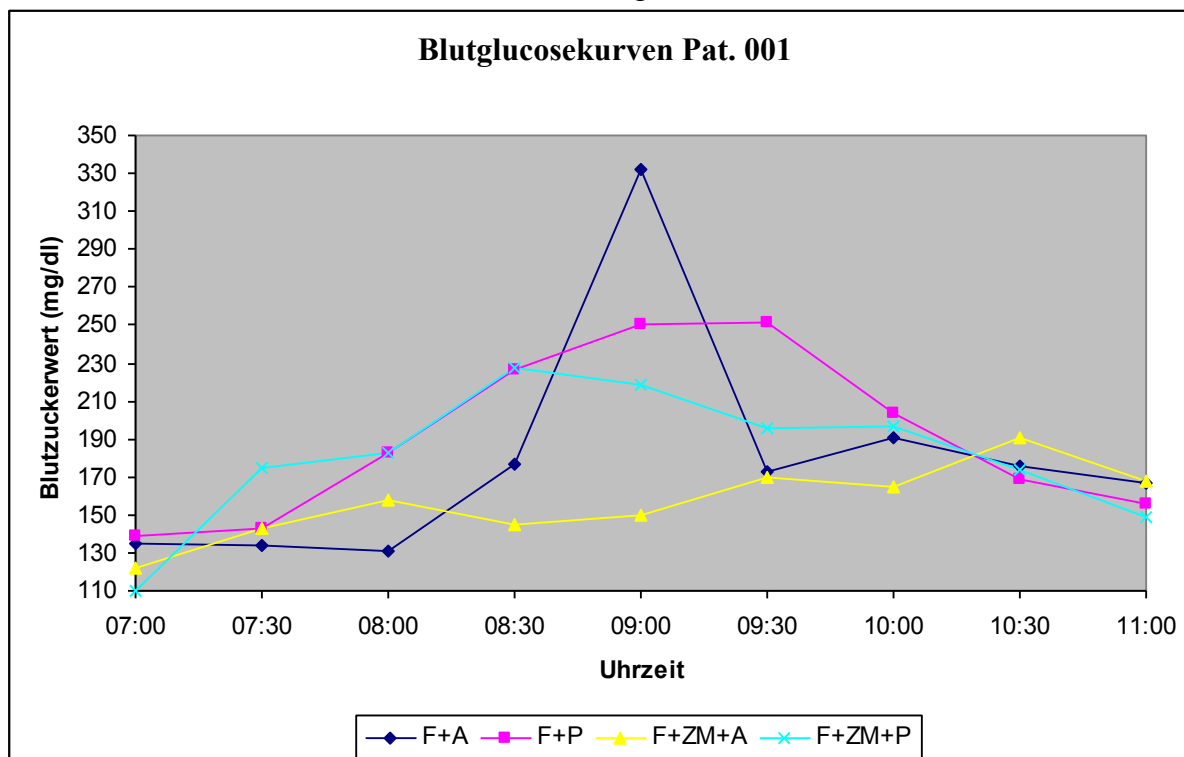


Tabelle 8.1

Blutglucosewerte Pat. 001				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	135	139	122	110
07:30	134	143	143	175
08:00	131	183	158	183
08:30	177	227	145	228
09:00	332	250	150	219
09:30	173	251	170	196
10:00	191	204	165	197
10:30	176	169	191	174
11:00	167	156	168	149

Tabelle 8.2

Seruminsulinwerte Pat. 001				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	25,8	24,48	26,65	33,56
09:00	95,48	161	159,1	125
11:00	102	151	116	108

Abbildung 8.2

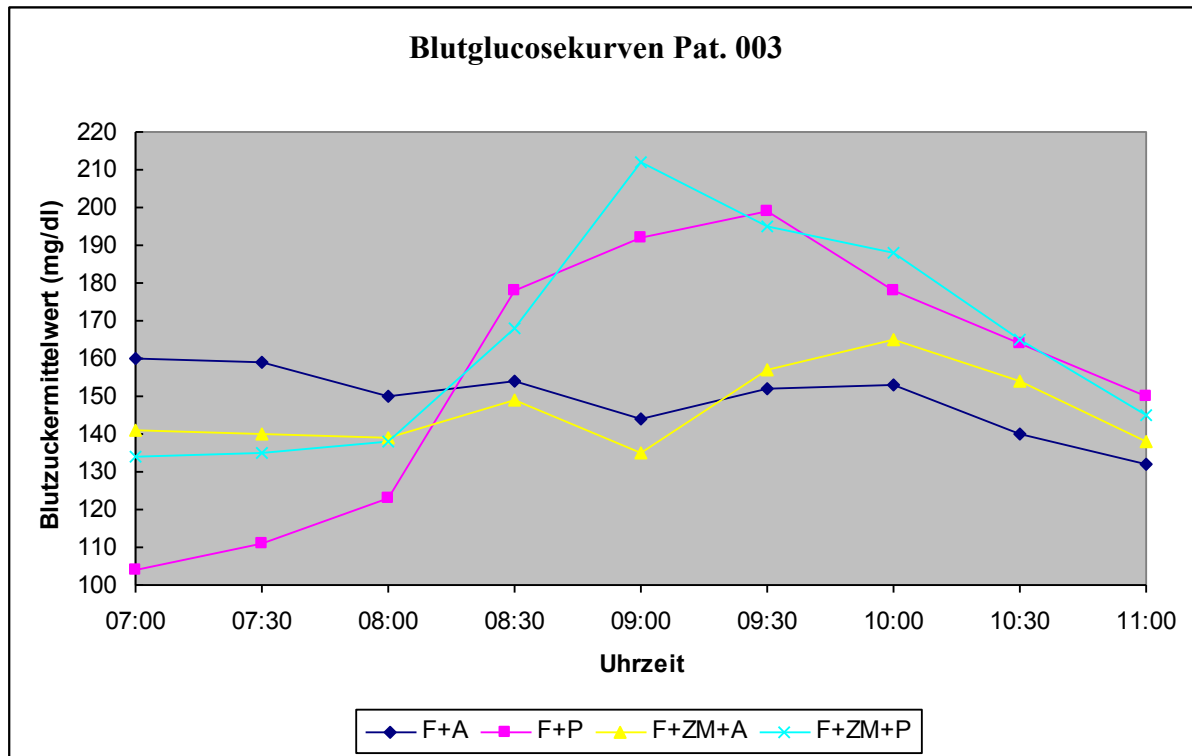


Tabelle 8.3

Blutglucosewerte Pat. 003				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	160	104	141	134
07:30	159	111	140	135
08:00	150	123	139	138
08:30	154	178	149	168
09:00	144	192	135	212
09:30	152	199	157	195
10:00	153	178	165	188
10:30	140	164	154	165
11:00	132	150	138	145

Tabelle 8.4

Seruminsulinwerte Pat. 003				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	36,69	25,97	25,97	18,77
09:00	114,7	155,4	155,4	145,4
11:00	123	99,46	38,2	84,88

Abbildung 8.3

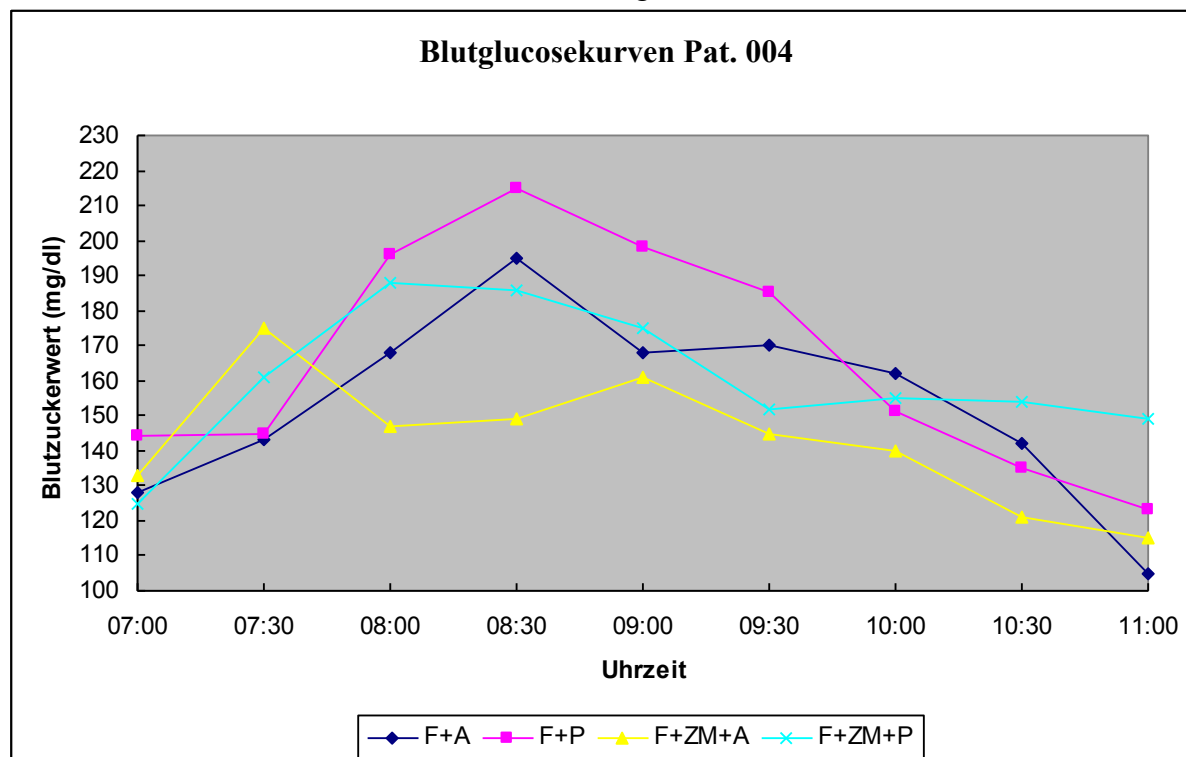


Tabelle 8.5

Blutglucosewerte Pat. 004				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	128	144	133	125
07:30	143	145	175	161
08:00	168	196	147	188
08:30	195	215	149	186
09:00	168	198	161	175
09:30	170	185	145	152
10:00	162	151	140	155
10:30	142	135	121	154
11:00	105	123	115	149

Tabelle 8.6

Seruminsulinwerte Pat. 004				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	14,89	10,9	8,55	9,6
09:00	36,59	33,16	30,74	21,92
11:00	28,97	20,04	15,56	38,36

Abbildung 8.4

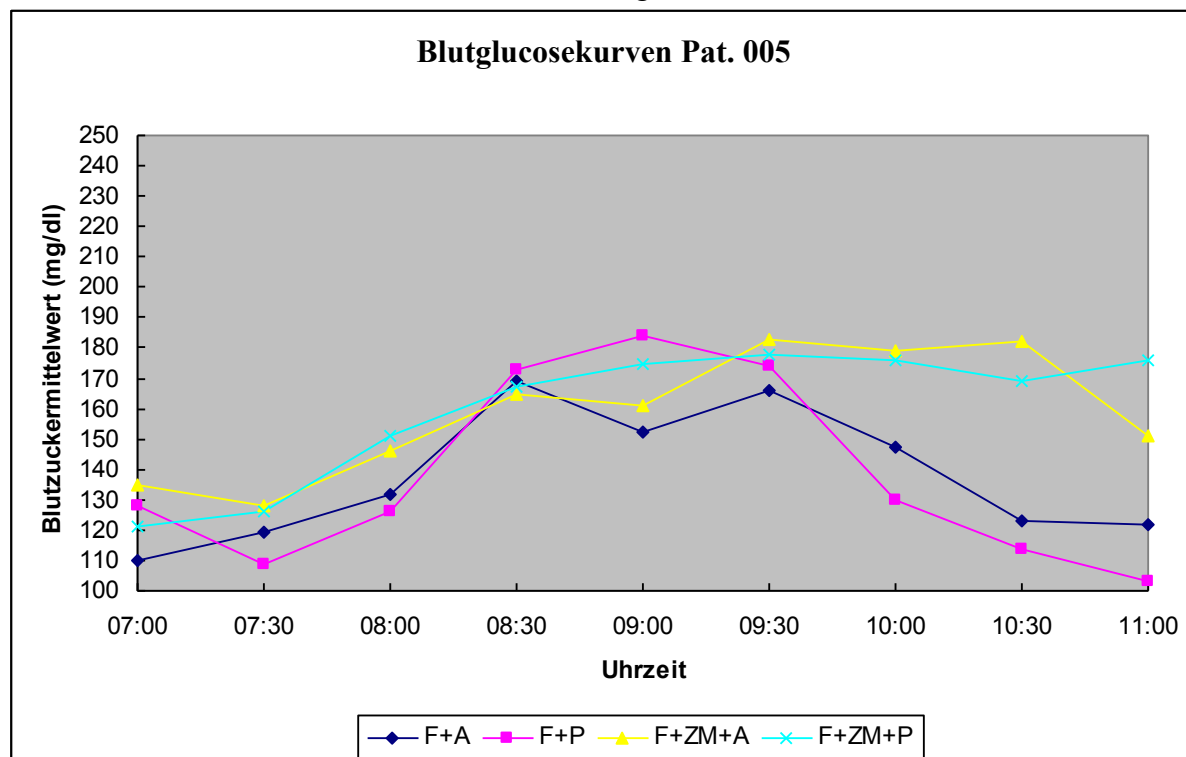


Tabelle 8.7

Blutglucosewerte Pat. 005				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	110	128	135	121
07:30	119	109	128	126
08:00	132	126	146	151
08:30	169	173	165	167
09:00	152	184	161	175
09:30	166	174	183	178
10:00	147	130	179	176
10:30	123	114	182	169
11:00	122	103	151	176

Tabelle 8.8

Seruminsulinwerte Pat. 005				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	4,95	4,15	4,82	3,36
09:00	22,63	17,62	17,9	17,09
11:00	15,83	17,79	16,9	26,66

Abbildung 8.5

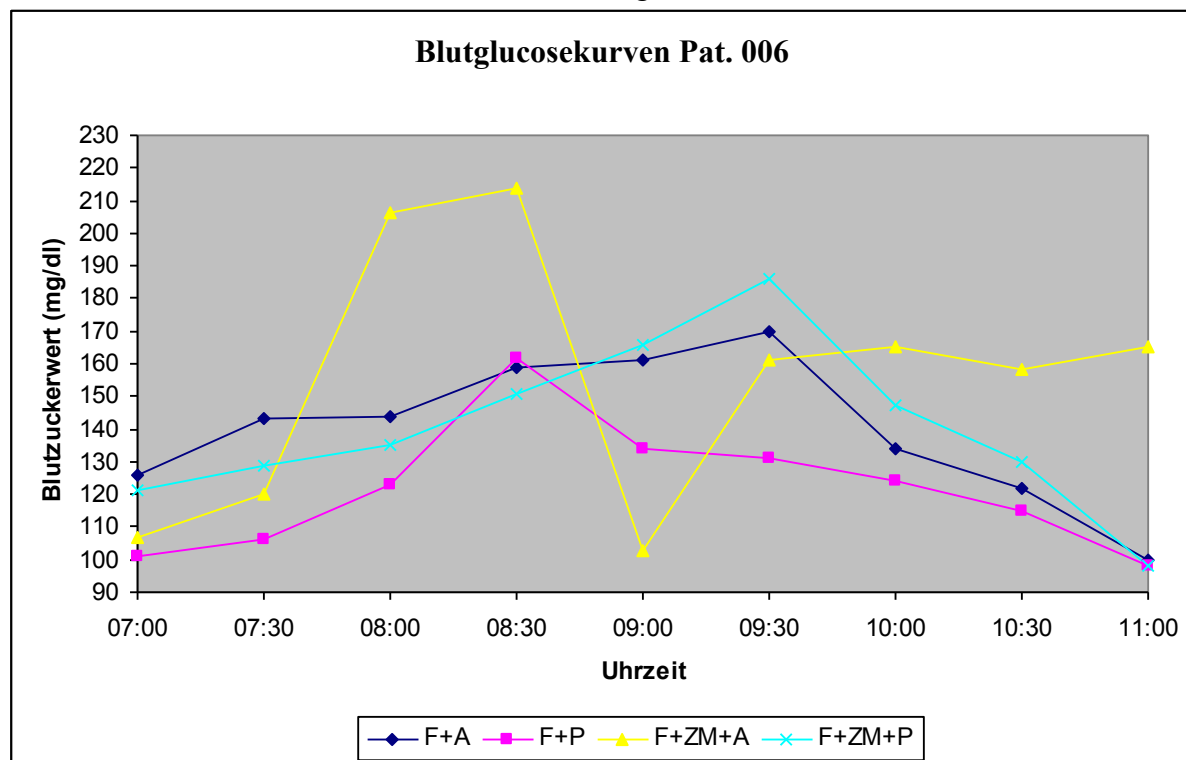


Tabelle 8.9

Blutglucosewerte Pat. 006				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	126	101	107	121
07:30	143	106	120	129
08:00	144	123	206	135
08:30	159	162	214	151
09:00	161	134	103	166
09:30	170	131	161	186
10:00	134	124	165	147
10:30	122	115	158	130
11:00	100	98	165	98

Tabelle 8.10

Seruminsulinwerte Pat. 006				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	12,28	9,57	10,8	9,2
09:00	54,23	82,04	51,12	78,73
11:00	56,08	54,45	65,35	66,72

Abbildung 8.6

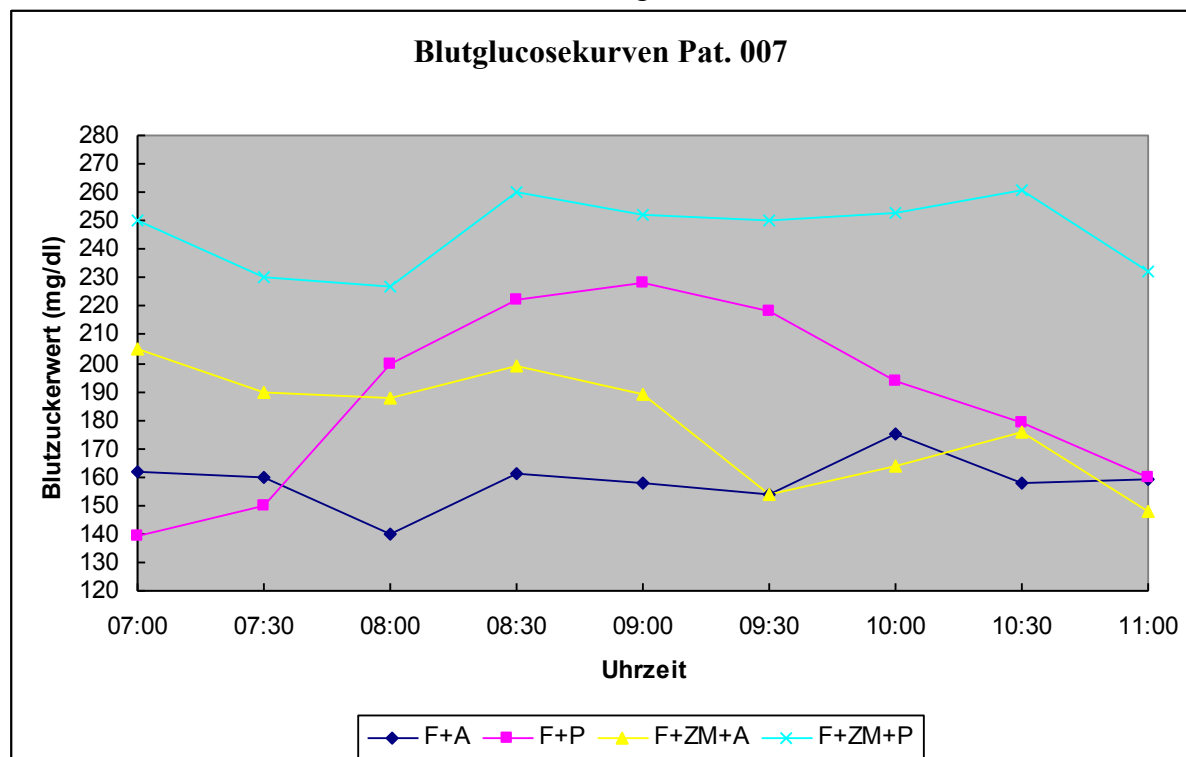


Tabelle 8.11

Blutglucosewerte Pat. 007				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	162	139	205	250
07:30	160	150	190	230
08:00	140	200	188	227
08:30	161	222	199	260
09:00	158	228	189	252
09:30	154	218	154	250
10:00	175	194	164	253
10:30	158	179	176	261
11:00	159	160	148	232

Tabelle 8.12

Seruminsulinwerte Pat. 007				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	32,19	29,46	45,99	49
09:00	74,14	92,43	75,23	92,01
11:00	72,32	95,34	70,55	85,79

Abbildung 8.7

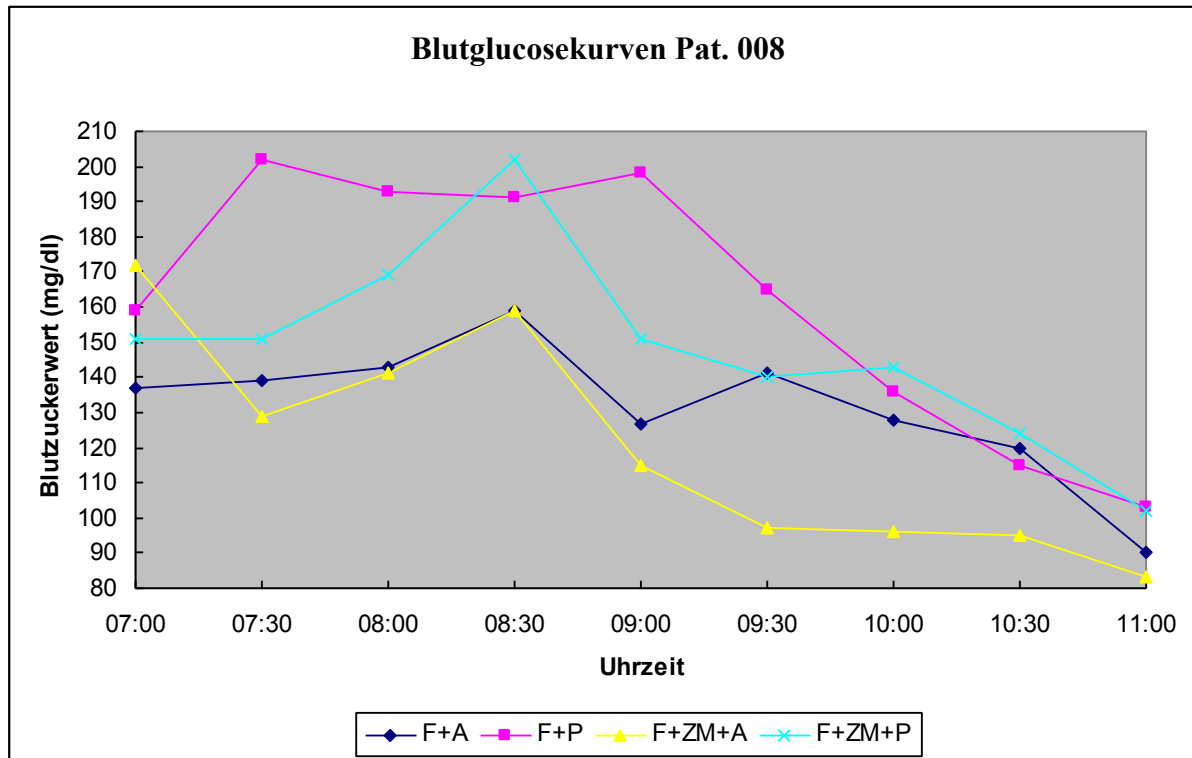


Tabelle 8.13

Blutglucosewerte Pat. 008				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	137	159	172	151
07:30	139	202	129	151
08:00	143	193	141	169
08:30	159	191	159	202
09:00	127	198	115	151
09:30	141	165	97	140
10:00	128	136	96	143
10:30	120	115	95	124
11:00	90	103	83	102

Tabelle 8.14

Seruminsulinwerte Pat. 008				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	15,12	17,71	13,86	11,04
09:00	45,48	66,72	52,51	43,65
11:00	53,57	35	27,96	37,18

Abbildung 8.8

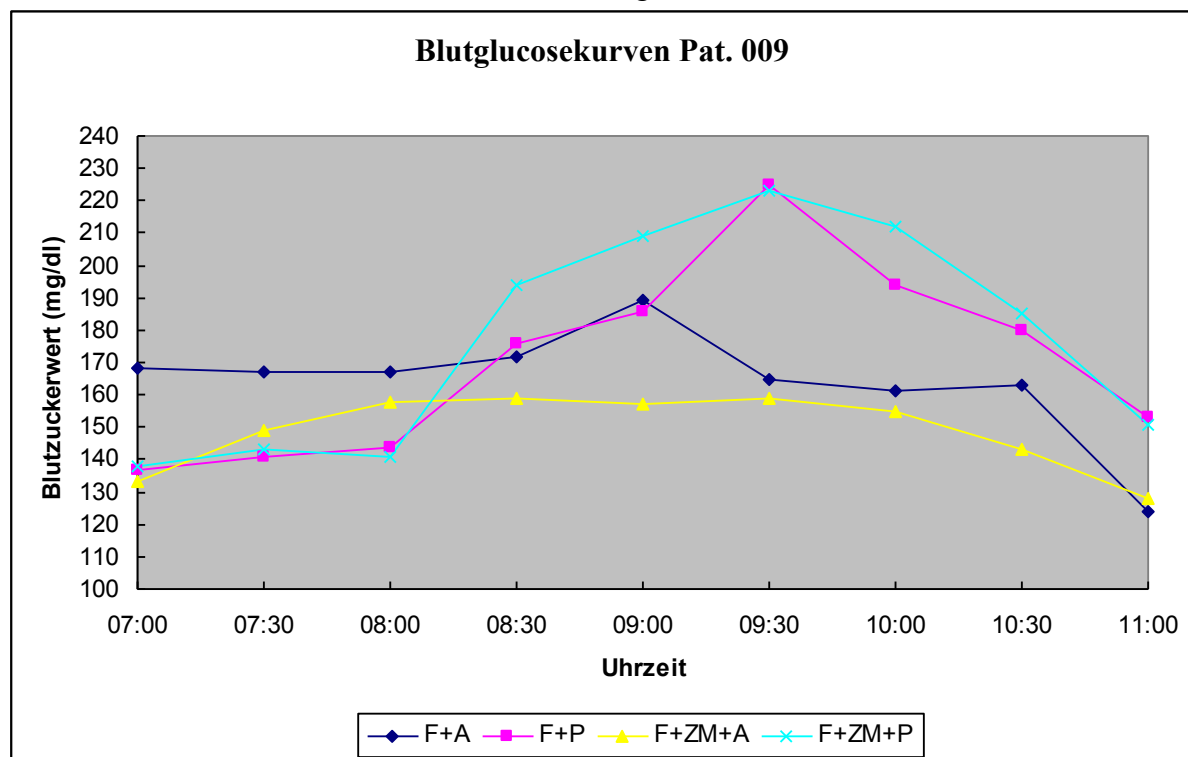


Tabelle 8.15

Blutglucosewerte Pat. 009				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	168	137	133	138
07:30	167	141	149	143
08:00	167	144	158	141
08:30	172	176	159	194
09:00	189	186	157	209
09:30	165	225	159	223
10:00	161	194	155	212
10:30	163	180	143	185
11:00	124	153	128	151

Tabelle 8.16

Seruminsulinwerte Pat. 009				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	59,9	73,6	56,5	78,57
09:00	248	296	235	358,8
11:00	247,8	318	251	333,8

Abbildung 8.9

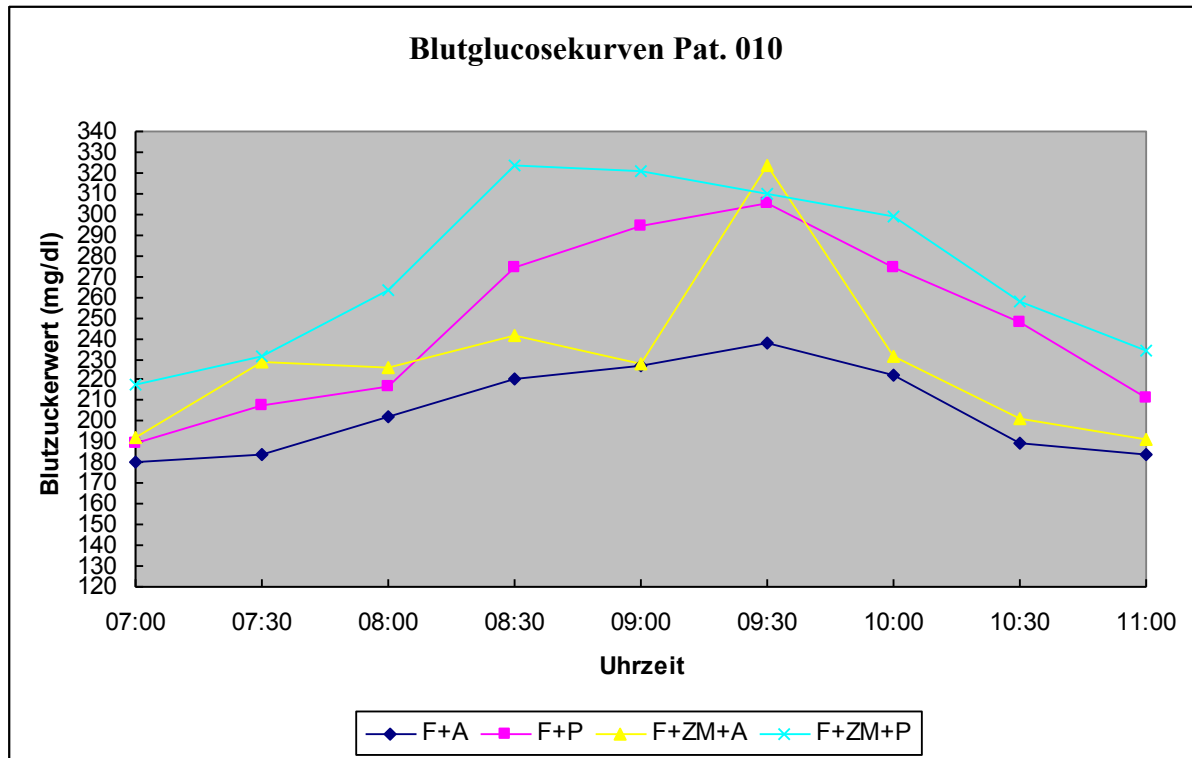


Tabelle 8.17

Blutglucosewerte Pat. 010				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	180	189	192	218
07:30	184	208	229	231
08:00	202	217	226	263
08:30	220	274	241	324
09:00	227	294	228	321
09:30	238	305	324	310
10:00	222	274	231	299
10:30	189	248	201	258
11:00	184	211	191	234

Tabelle 8.18

Seruminsulinwerte Pat. 010				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	25,59	24,14	19,62	28,08
09:00	154,3	190	225,1	117,5
11:00	116,4	117	174,5	90,5

Abbildung 8.10

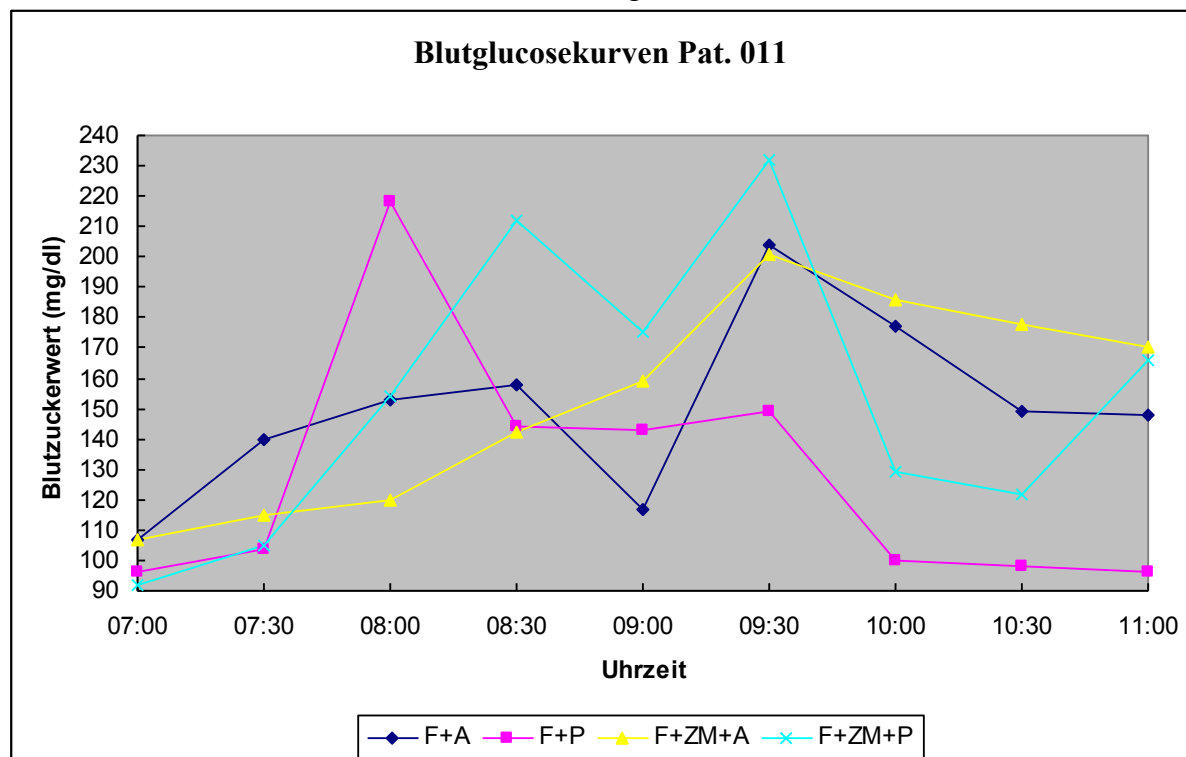


Tabelle 8.19

Blutglucosewerte Pat. 011				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	107	96	107	92
07:30	140	104	115	105
08:00	153	218	120	154
08:30	158	144	142	212
09:00	117	143	159	175
09:30	204	149	201	232
10:00	177	100	186	129
10:30	149	98	178	122
11:00	148	96	170	166

Tabelle 8.20

Seruminsulinwerte Pat. 011				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	3,39	6,9	3,71	10,79
09:00	27,02	63,62	27,01	68,21
11:00	27,81	10,31	15,39	21,96

Abbildung 8.11

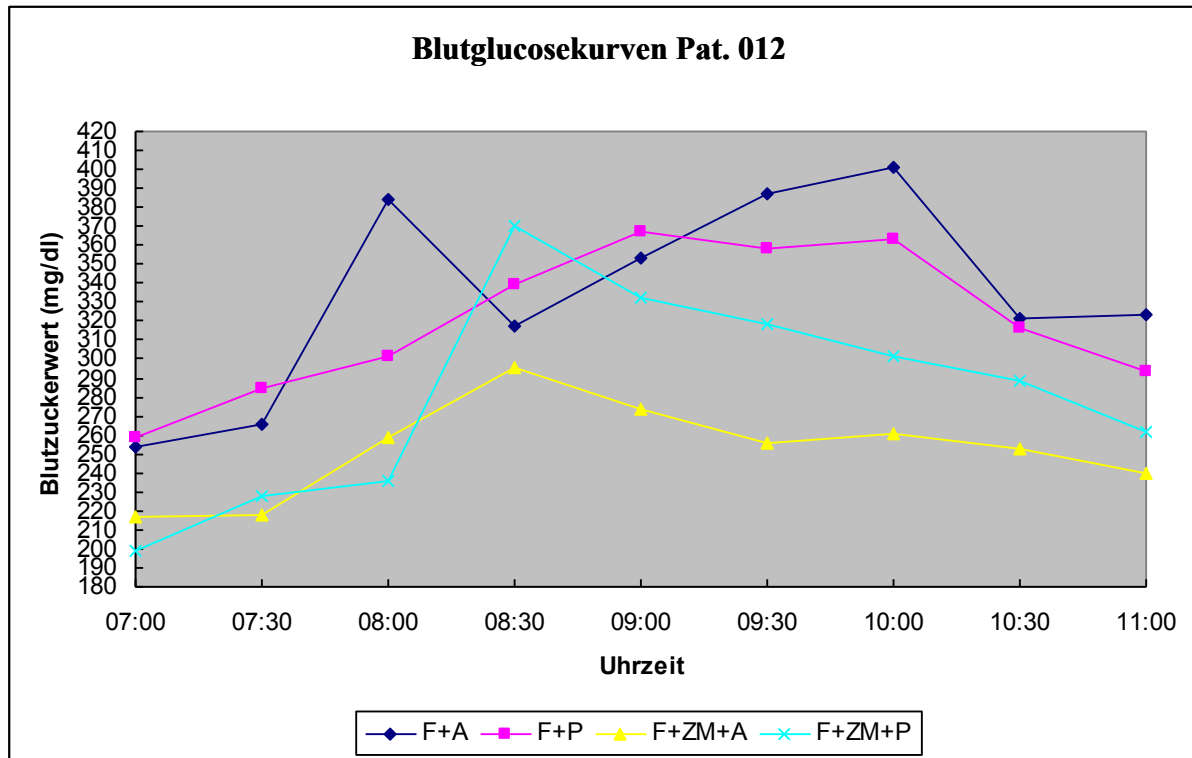


Tabelle 8.21

Blutglucosewerte Pat. 012				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	254	259	217	199
07:30	266	285	218	228
08:00	384	301	259	236
08:30	317	339	296	370
09:00	353	367	274	332
09:30	387	358	256	318
10:00	401	363	261	301
10:30	321	316	253	289
11:00	323	294	240	262

Tabelle 8.22

Seruminsulinwerte Pat. 012				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	21,92	25,86	18,78	20,3
09:00	98,16	66,56	53,68	61,6
11:00	42,06	40,16	37,01	42,39

Abbildung 8.12

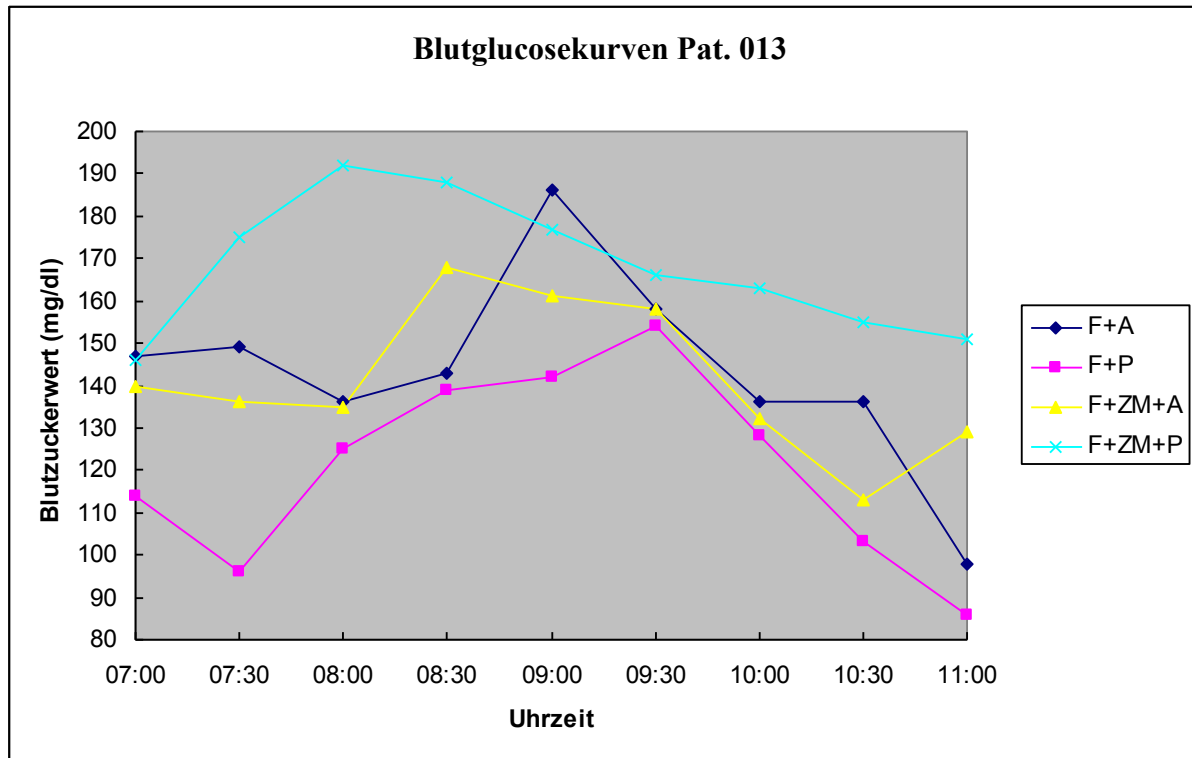


Tabelle 8.23

Blutglucosewerte Pat. 013				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	147	114	140	146
07:30	149	96	136	175
08:00	136	125	135	192
08:30	143	139	168	188
09:00	186	142	161	177
09:30	158	154	158	166
10:00	136	128	132	163
10:30	136	103	113	155
11:00	98	86	129	151

Tabelle 8.24

Seruminsulinwerte Pat. 013				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	26,2	17,8	17,08	13,5
09:00	69,9	63,6	70,1	78
11:00	34,7	106	65,7	72,4

Abbildung 8.13

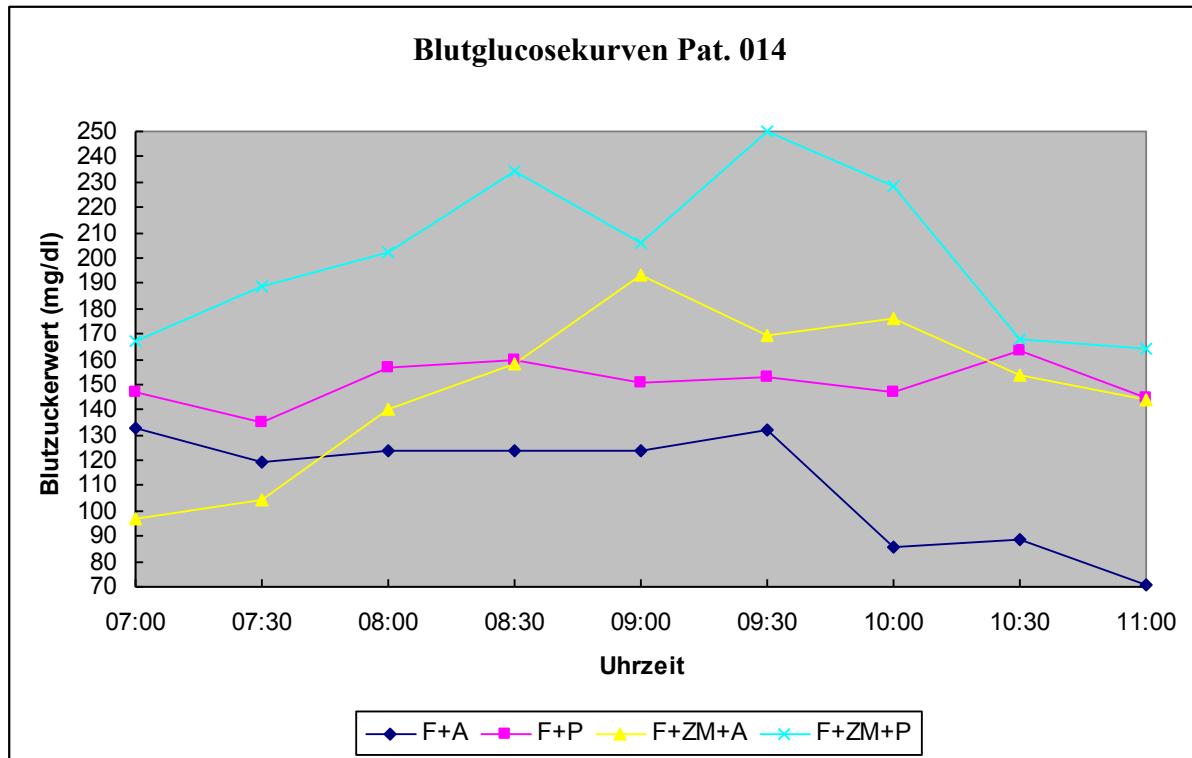


Tabelle 8.25

Blutglucosewerte Pat. 014				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	133	147	97	167
07:30	119	135	104	189
08:00	124	157	140	202
08:30	124	160	158	234
09:00	124	151	193	206
09:30	132	153	169	250
10:00	86	147	176	228
10:30	89	163	154	168
11:00	71	145	144	164

Tabelle 8.26

Seruminsulinwerte Pat. 014				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	4,6	6,8	7	3,2
09:00	40,6	36	38,9	37,2
11:00	42,1	31,6	51,3	50,8

Abbildung 8.14

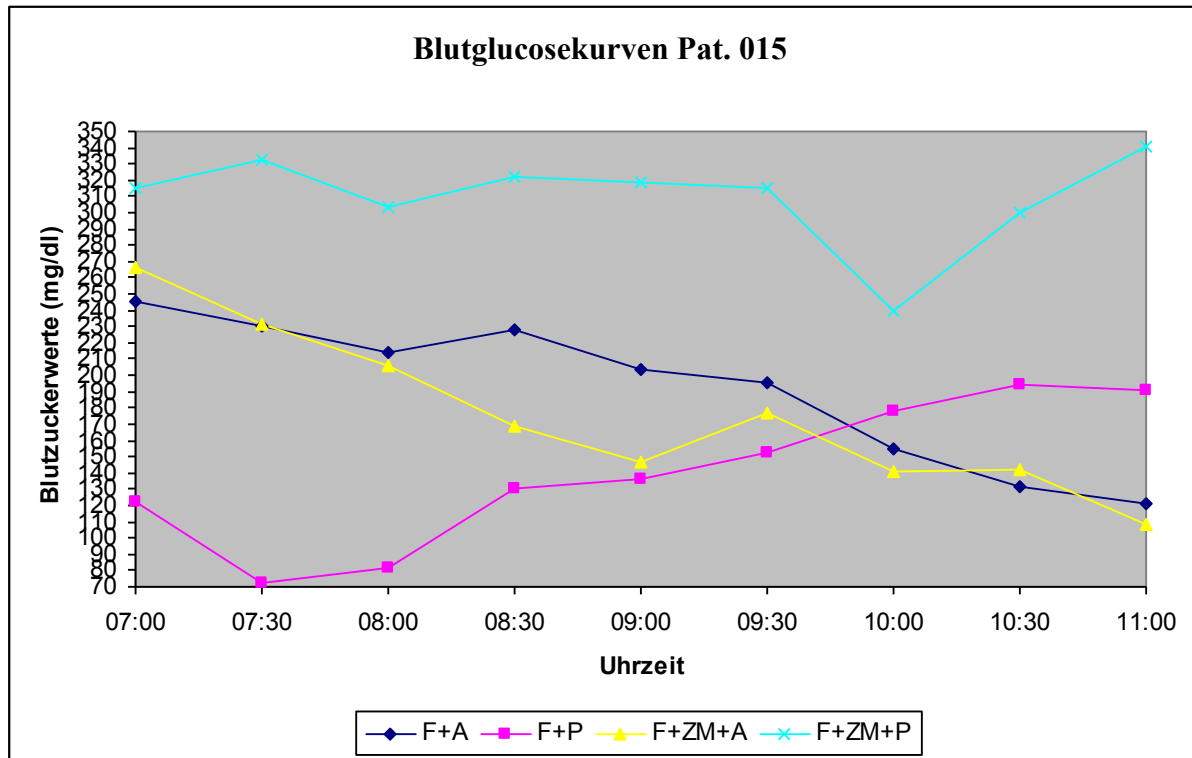


Tabelle 8.27

Blutglucosewerte Pat. 015				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	246	122	266	315
07:30	230	72	231	332
08:00	214	82	206	303
08:30	228	130	169	322
09:00	204	136	147	319
09:30	195	153	177	315
10:00	155	178	141	240
10:30	132	194	142	300
11:00	121	191	108	341

Tabelle 8.28

Seruminsulinwerte Pat. 015				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	33,4	297	54,5	37,6
09:00	67,3	22	57,2	50,3
11:00	45,6	9,3	43,6	36,6

Abbildung 8.15

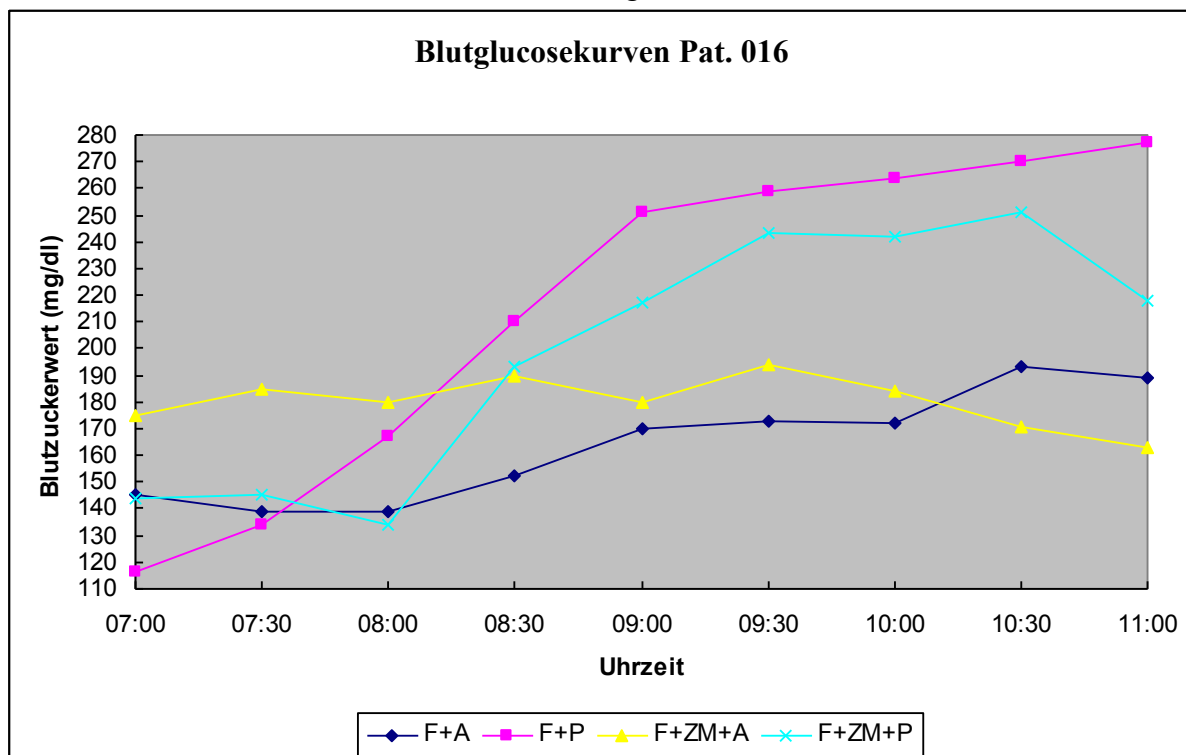


Tabelle 8.29

Blutglucosewerte Pat. 016				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	145	116	175	144
07:30	139	134	185	145
08:00	139	167	180	134
08:30	152	210	190	193
09:00	170	251	180	217
09:30	173	259	194	243
10:00	172	264	184	242
10:30	193	270	171	251
11:00	189	277	163	218

Tabelle 8.30

Seruminsulinwerte Pat. 016				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	10,81	8,39	10,56	9,28
09:00	54,61	61,41	62,37	53,03
11:00	51,35	54,21	62,58	60,73

Abbildung 8.16

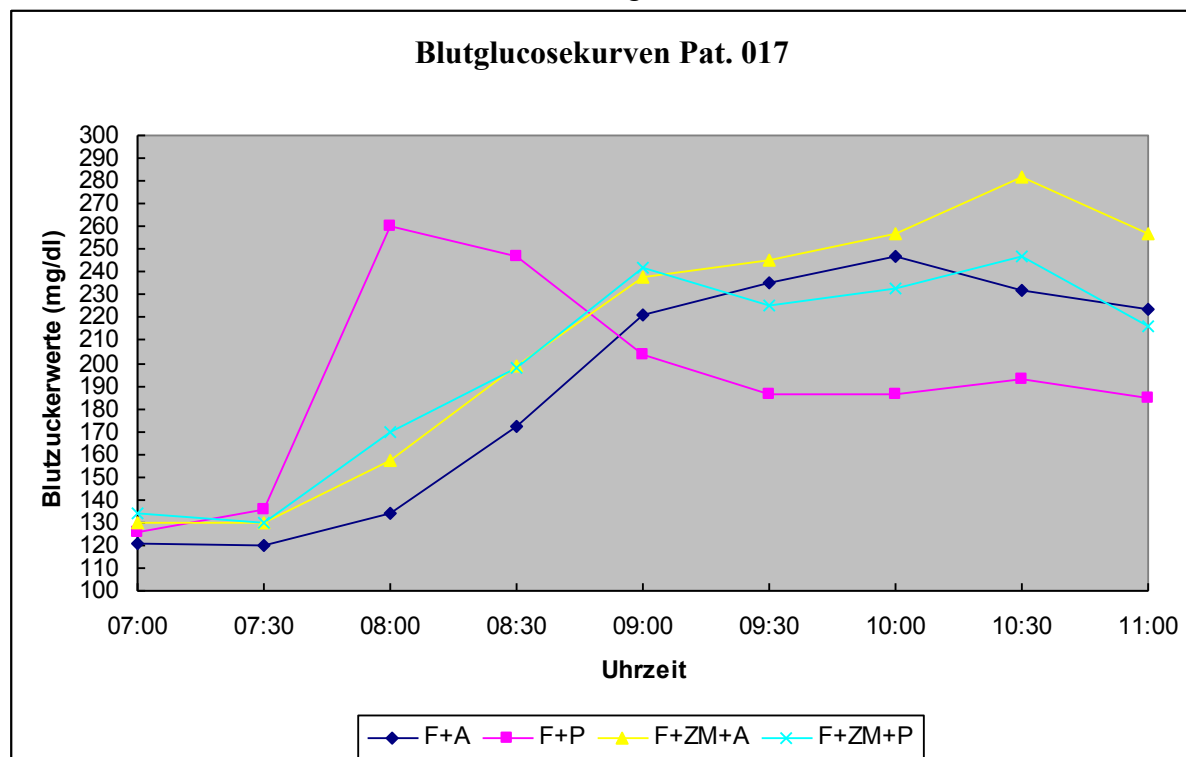


Tabelle 8.31

Blutglucosewerte Pat. 017				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	121	126	130	134
07:30	120	136	130	130
08:00	134	260	157	170
08:30	172	247	199	198
09:00	221	204	238	242
09:30	235	186	245	225
10:00	247	186	257	233
10:30	232	193	282	247
11:00	224	185	257	216

Tabelle 8.32

Seruminsulinwerte Pat. 017				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	20,58	16,03	15,57	18,76
09:00	21,21	40,37	15,07	17,81
11:00	39,89	32,38	49,98	39,08

Abbildung 8.17

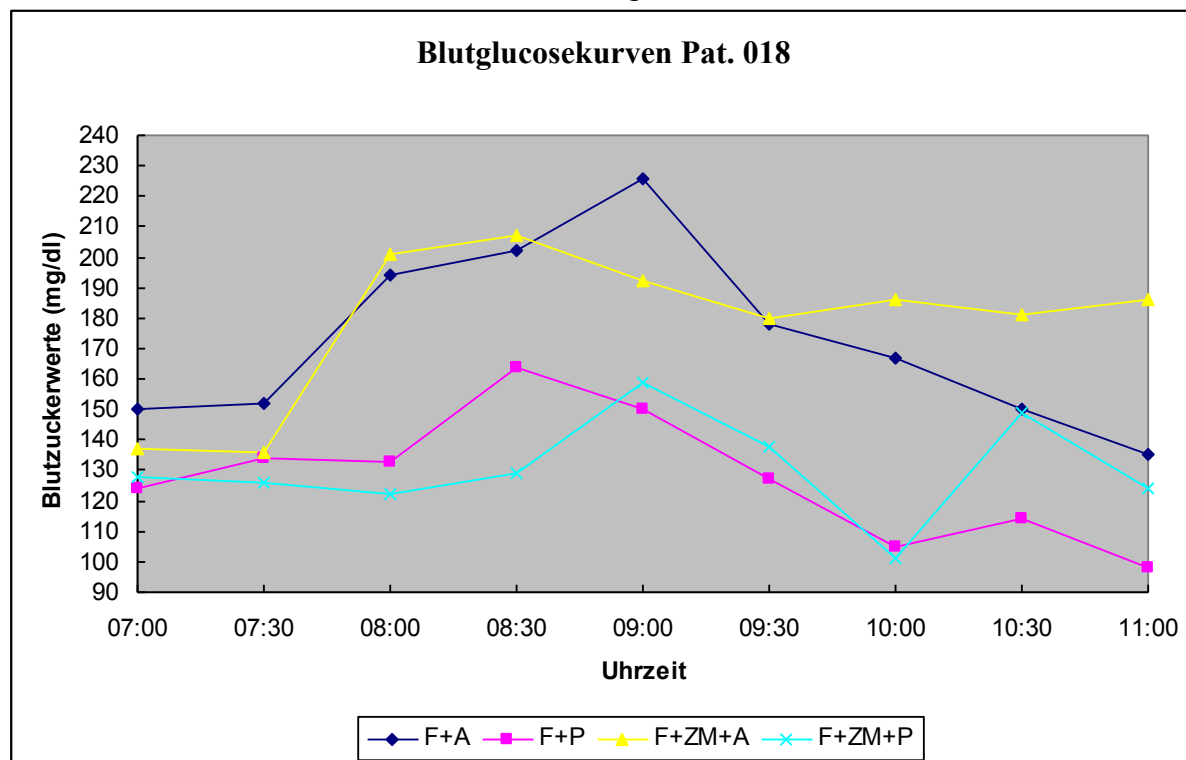


Tabelle 8.33

Blutglucosewerte Pat. 018				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	150	124	137	128
07:30	152	134	136	126
08:00	194	133	201	122
08:30	202	164	207	129
09:00	226	150	192	159
09:30	178	127	180	138
10:00	167	105	186	101
10:30	150	114	181	149
11:00	135	98	186	124

Tabelle 8.34

Seruminsulinwerte Pat. 018				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	8,72	11,85	9,47	7,16
09:00	22,52	36,43	22,62	26,88
11:00	14,91	25,42	25,73	25,04

Abbildung 8.18

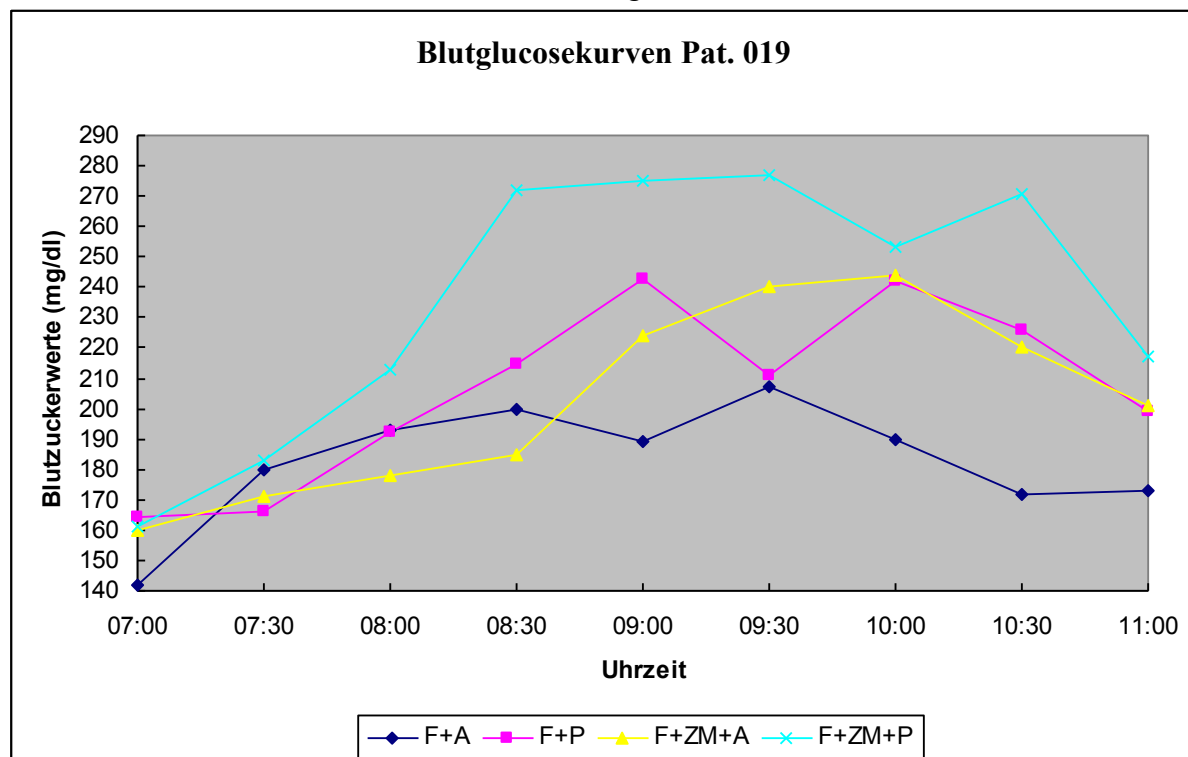


Tabelle 8.35

Blutglucosewerte Pat. 019				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	142	164	160	161
07:30	180	166	171	183
08:00	193	192	178	213
08:30	200	215	185	272
09:00	189	243	224	275
09:30	207	211	240	277
10:00	190	242	244	253
10:30	172	226	220	271
11:00	173	199	201	217

Tabelle 8.36

Seruminsulinwerte Pat. 019				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	17,95	23,54	19,05	26,28
09:00	85,26	109,6	82,34	101,7
11:00	76,49	118,5	107	119,9

Abbildung 8.19

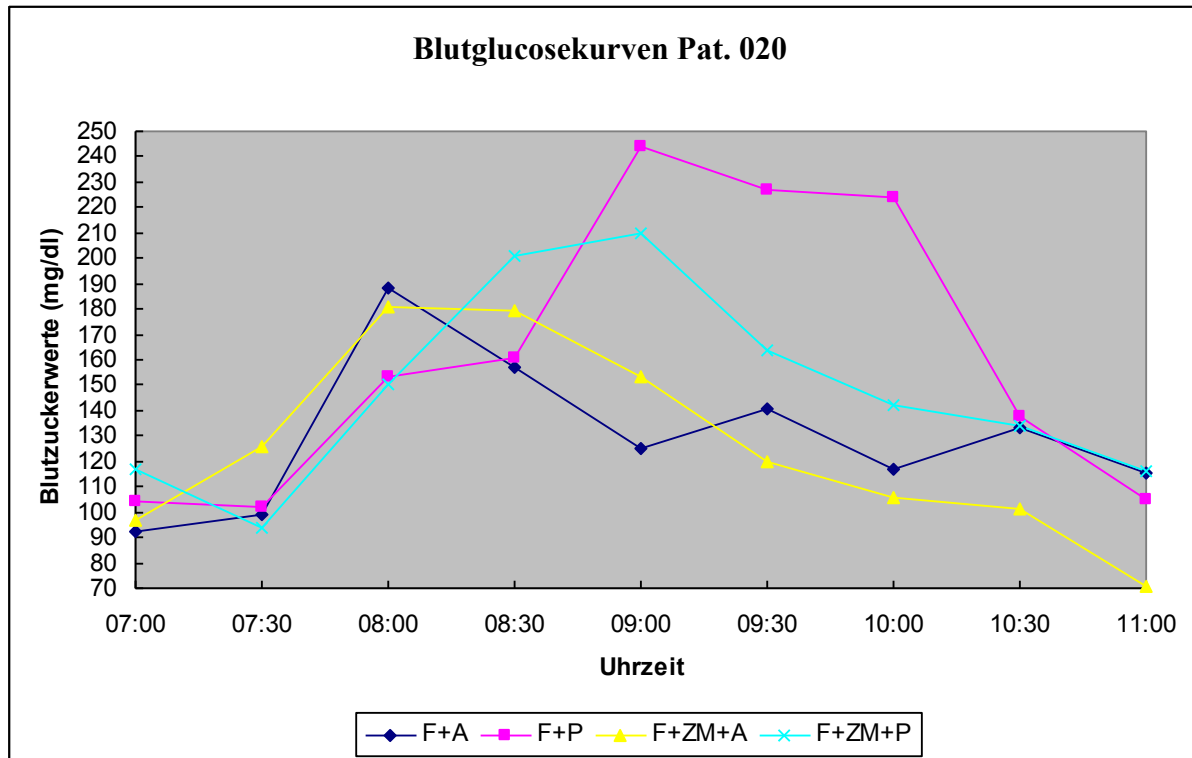


Tabelle 8.37

Blutglucosewerte Pat. 020				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	92	104	97	117
07:30	99	102	126	94
08:00	188	153	181	150
08:30	157	161	179	201
09:00	125	244	153	210
09:30	141	227	120	164
10:00	117	224	106	142
10:30	133	138	101	134
11:00	115	105	71	116

Tabelle 8.38

Seruminsulinwerte Pat. 020				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	10,85	9,82	12,06	11,65
09:00	39,51	101	65,92	108
11:00	30,41	42,34	40,06	60,67

Abbildung 8.20

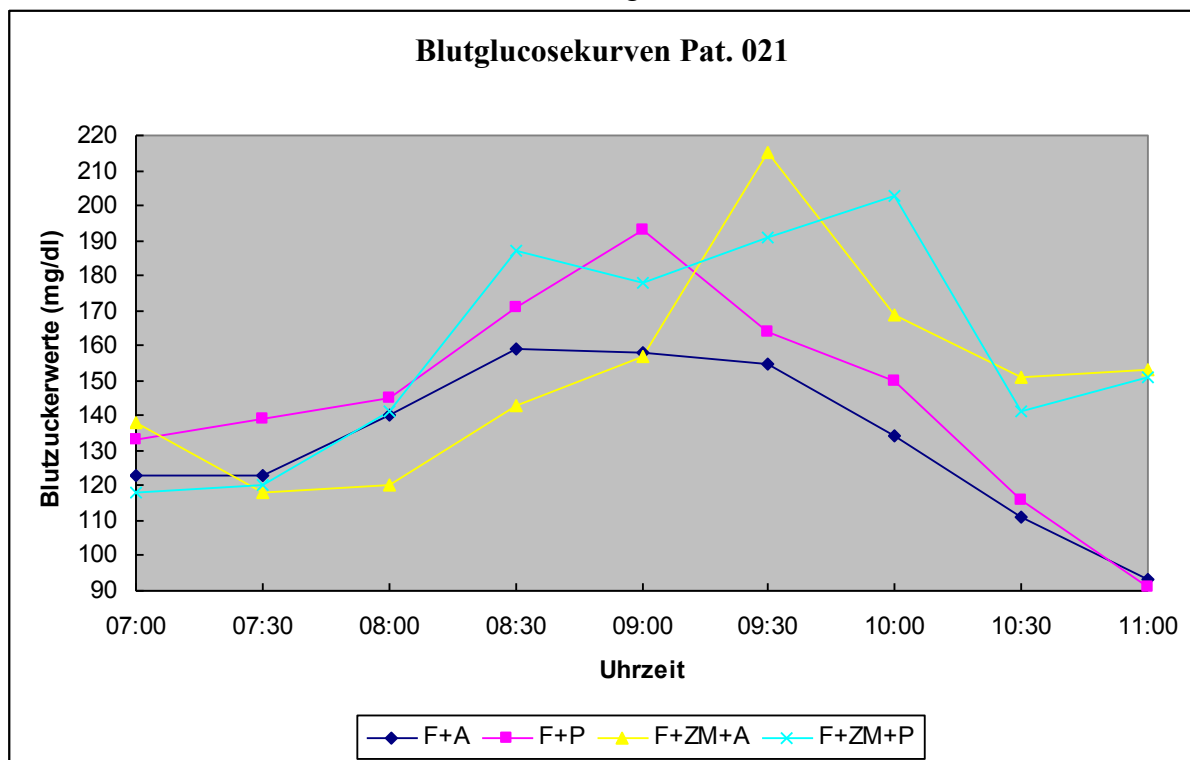


Tabelle 8.39

Blutglucosewerte Pat. 021				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	123	133	138	118
07:30	123	139	118	120
08:00	140	145	120	141
08:30	159	171	143	187
09:00	158	193	157	178
09:30	155	164	215	191
10:00	134	150	169	203
10:30	111	116	151	141
11:00	93	91	153	151

Tabelle 8.40

Seruminsulinwerte Pat. 021				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	5,66	5,26	5,66	7,88
09:00	50,62	49,98	50,62	58,35
11:00	49,01	47,01	49,01	49,14

Abbildung 8.21

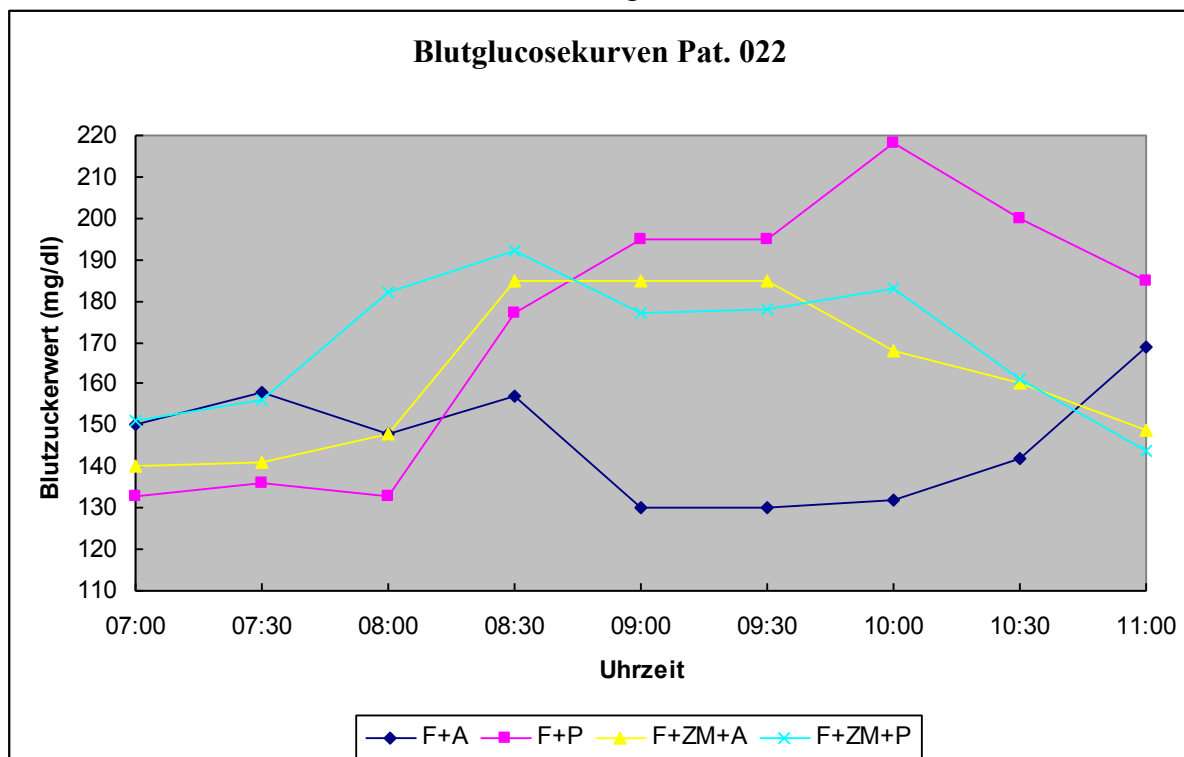


Tabelle 8.41

Blutglucosewerte Pat. 022				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	150	133	140	151
07:30	158	136	141	156
08:00	148	133	148	182
08:30	157	177	185	192
09:00	130	195	185	177
09:30	130	195	185	178
10:00	132	218	168	183
10:30	142	200	160	161
11:00	169	185	149	144

Tabelle 8.42

Seruminsulinwerte Pat. 022				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	8,08	8,52	6,3	8,05
09:00	24,88	38,79	25,43	24,85
11:00	28,14	30,26	21,69	24,08

Abbildung 8.22

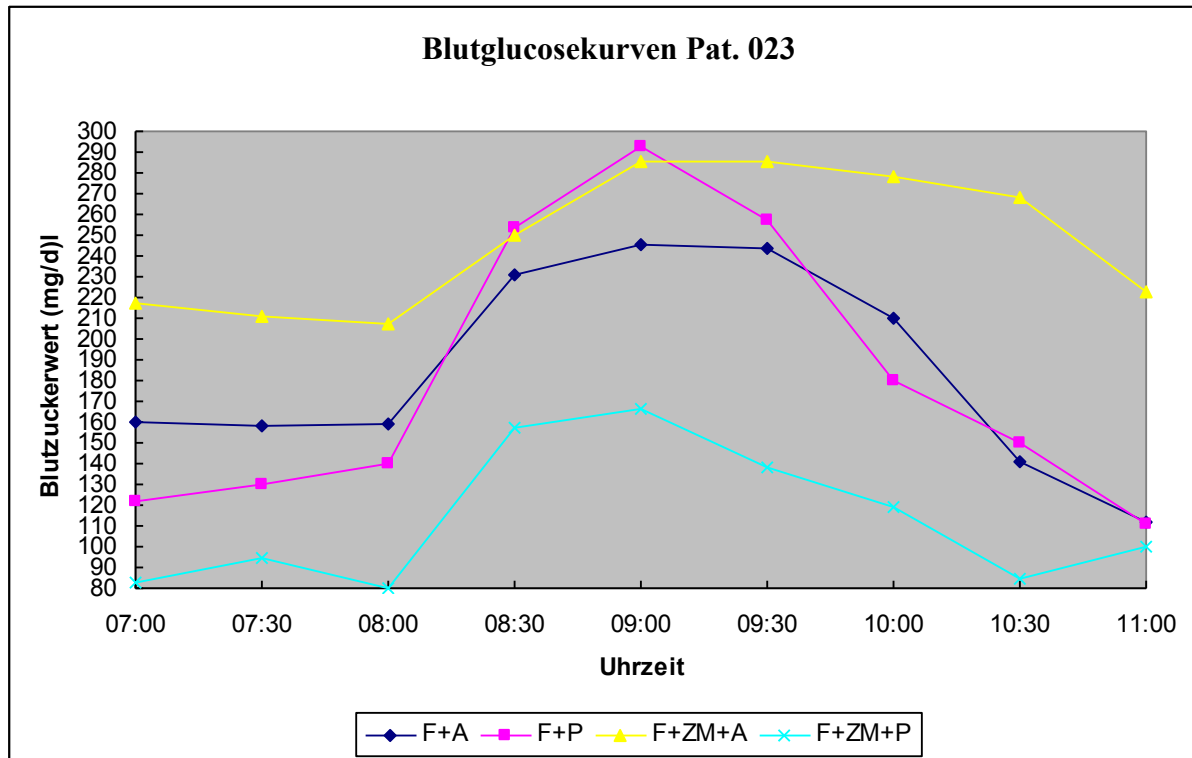


Tabelle 8.43

Blutglucosewerte Pat. 023				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	160	122	217	83
07:30	158	130	211	95
08:00	159	140	207	80
08:30	231	254	250	157
09:00	245	293	285	166
09:30	244	257	285	138
10:00	210	180	278	119
10:30	141	150	268	85
11:00	112	111	223	100

Tabelle 8.44

Seruminsulinwerte Pat. 023				
Uhrzeit	F+A	F+P	F+ZM+A	F+ZM+P
07:00	2,09	1,36	4,87	1,62
09:00	35,7	30,78	37,9	18,13
11:00	33,4	21,67	21,44	24,2

IX. Literaturverzeichnis

1. Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustmann P (2001) The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069-1078
2. Aubell R, Boehme K, Berchthold P (1983) Blood glucose concentrations and glycosuria during and after one year of Acarbose therapy. *Arzneimittelforschung* 33:1314-1318
3. Bischoff (1994) Pharmakologie der Alpha-Glucosidase Inhibition. *Eur J Clin Invest* 24 Suppl 3:3-10
4. Caspary WF, Lembcke B, Creutzfeldt W (1982) Inhibition of human intestinal alpha-glucoside hydrolase activity by Acarbose and clinical consequences First International Symposium on Acarbose. *Excerpta Medica, Int. Congress Series* 594: 27-37
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus *N ENGL J Med* 329:977-986
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995) The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in diabetes control and complications trial. *Diabetes* 44:968-983
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996) The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complivations: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45:1289-1298
8. Dimitriadis G, Tessari P, Go V, Gerich J (1982) Effects of the disaccharidase inhibitor Acarbose on meal and intravenous glucose tolerance in normal man. *Metabolism* 31:841-843

9. Gerard J, Jandrain B, Pirnay F, Pallikarakakis N, Krzentowski G, Lacroix M, Mosora F, Luyckx AS, Lefebvre PJ (1986) Utilization of oral sucrose load during exercise in humans Effect of the alpha-glucosidase inhibitor Acarbose. *Diabetes* 35:1294-1301
10. Gerard J, Luyckx AS, Lefebvre PJ (1981) Improvement of metabolic control in insulin dependent diabetics treated with the alpha-glucosidase inhibitor Acarbose. *Diabetologia* 21:446-451
11. Göke B, Herrman C, Fehmann HC, Berghöfer P, Richter G, Arnold R (1994) Intestinal effects of alpha-glucosidase inhibitors: absorption of nutrients and enterohormonal changes. *Eur J Clin Invest* 24 Suppl 3:25-30
12. Gray GM (1983) Carbohydrate digestion and absorption. Ludwig-Heilmeyer-Symposium of the „Gesellschaft für Fortschritte Auf dem Gebiet der Inneren Medizin“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 7-11
13. Groop PH, Groop L, Töttermann KJ, Fyhrquist F (1986) Effects of Acarbose on the relationship between changes in GIP and insulin responses to meals in normal subjects. *Acta Endocrinol.* 112:361-366
14. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234
15. Hahnefeld M (1996) Das metabolische Syndrom: Wurzeln, Mythen, Fakten. In: Hahnefeld, M., Leonhardt, W (eds), *Das metabolische Syndrom*. Fischer Verlag Jena, Stuttgart, pp 15-26
16. Hahnefeld M (1997) Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Herz, Gefäße und Diabetes - Das metabolische Syndrom im Blickfeld von Kardiologie und Diabetologie. Mehnert, H. (eds) *Medikon Verlag*, München, pp 43-64
17. Hahnefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova T (1999) Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 144:229-235

18. Hahnefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Temelkova T (2004) Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35:1073-1078
19. Hahnefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Rupp M (2004) Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25:10-16
20. Hillebrand I, Boehme K, Frank G, Fink H, Berchthold P (1979) The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose insulin and triglyceride levels in man. *Res Exp Med* 175:81-86
21. Hillebrand I, Boehme K, Frank G, Fink H, Berchthold P (1979) The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on postprandial blood glucose, serum insulin and triglyceride levels in man. *Res Exp Med* 175:87-94
22. Huxley R, Barzi F, Woodward M (2006) Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-78
23. International Diabetes Federation (2006) *Diabetes Atlas 3rd edition*
24. Jenkins DJA, Taylor RH, Nineham R, Goff DV, Bloom SR, Sarson D, Alberti KGM (1979) Combined use of Guar and Acarbose in Reduction of postprandial glycaemia. *Lancet* 2:924-927
25. Jenkins DJA, Taylor RH, Goff DV, Fielden H, Miesiewicz JJ, (1981) Scope and specificity of Acarbose in slowing carbohydrate absorption in man. *Diabetes* 30:951-954
26. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al (2001) Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322:15-18

27. Kirchgessner M, Spoerl R, Roth FX (1981) Einfluss einer intestinales Glukosidasehemmung auf die Eiweiß-und Energiebilanz von Ratten. *Ann Nutr Metab* 25:194-200
28. Krause HP, Keuo U, Puls W (1982) Inhibition of disaccharide digestion in rat intestine by the alpha-glucosidase inhibitor Acarbose. *Digestion* 23: 232-238
29. Laube H (1983) The clinical importance of delayed intestinal carbohydrate Absorption Ludwig-Heilmeyer-Symposium of the „Gesellschaft für Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin“ Georg Thieme Verlag, Stuttgart pp 7-11
30. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S (2004) Is nondiabetic hyperglycaemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164:2147-2155
31. Lustmann P, Clouse R (2005) Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycaemic control. *J Diabetes Complications* 19:113-122
32. Mulac K (2005) Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *J Kardiologie* 12:9-14
33. Nakagami T, Quiao Q, Tuomelitho J, Balkau B, Tajima N, Hu G et al (2006) Screen detected diabetes, hypertension and hypercholesterinaemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13:555-561
34. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653
35. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holmann RR, Sherwin R et al (2006) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-1972

36. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al (1995) Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117
37. Puls W, Keup U, Krause HP, Thomas G, Hoffmeister F (1982) The concept of glucosidase inhibition and its pharmacological realization, First International Symposium on Acarbose. *Excerpta Medica. Int. Congress Series* 594:16-26
38. Puls W, Bischoff H, Schutt H (1983) Pharmacology of amylase and glucosidase inhibitors Ludwig-Heilmeyer-Symposium of the „Gesellschaft für Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 70-76
39. Puls W (1990) Diabetes mellitus und Glucobay – therapeutisches Potential eines neuen Therapieprinzips. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
40. Schiele K (1993) Diabetes mellitus Typ I und II Ratgeber Ernährung – Rezepte und Tipps für den Alltag. Maizene Ernährungsinformation
41. Schmidt DD, Frommer W, Jünge B, Müller L, Wingender W, Truscheit E (1982) Alpha glucosidase inhibitors of microbial origin, First International Symposium on Acarbose. *Excerpta Medica. Int. Congress Series* 594:5-15
42. Schmitt EW (1987) Alpha glucosidase inhibition by Acarbose - A new principle in the treatment of diabetes mellitus. BAYER-AG, Leverkusen
43. Schöpfing K, Hillebrand I (1981) Acarbose- ein neues therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 106:1083-1084

44. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J et al (2007) Impact of fasting and postprandial glycaemic control in type 2 diabetes importance of postprandial glycaemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract*
45. Schwartzkopf W, Calder D (1984) Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels und der OGTT bei Typ-II-Diabetikern durch den Glucosidaseinhibitor Acarbose. *Med Welt* 35:169-174
46. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Kawashima A (2005) Post-prandial hyperglycaemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 336:339-345
47. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holmann RR, Egger M et al (2006) Glycaemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152:27-38
48. Stratton IA, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412
49. Sturm M (1992) Neue, in Österreich registrierte Spezialitäten – Glucobay (Acarbose) *Wochenschr* 104:329-336
50. Taylor RH, Barker HM (1983) Alpha-Amylase Inhibitors. *Lancet* 1:1228-1229
51. Turner et al (1979) Insulin deficiency and Insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28:1086-1096
52. UKPDS (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853

53. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J et al (2007) Impact of fasting and postprandial glycaemic control in type 2 diabetes importance of postprandial glycaemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 77:280-285
54. Zick R, Schnitger F (2001) *Acarbose-Leitfaden für die Praxis*. Verlag Kirchheim, 1. Auflage, Mainz, pp 12-13

X. Dank und Publikationen

10.1 Dank

Herrn PD Dr. med. M. Frank für die Überlassung des Themas, die unterstützende Diskussionsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen bezüglich der Gestaltung der Arbeit.

Frau Steger-Johannsen und Frau Mertes von der BAYER AG für ihre tatkräftige Unterstützung bei vielen organisatorischen Problemen.

Dem Pflegepersonal der Stationen I1, I2 und I3 der kreuznacher diakonie Fliedner Krankenhaus Neunkirchen für die Unterstützung bei der Betreuung der Probanden.

Dem Laborpersonal der kreuznacher diakonie Fliedner Krankenhaus Neunkirchen für die hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung der Blutproben.

Den Mitarbeitern der Diätküche der kreuznacher diakonie Fliedner Krankenhaus Neunkirchen für die Zubereitung der Frühstücke und Zwischenmahlzeiten.

Herrn Dr. J. Dobberstein von der Firma BIAS Berlin für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt den Probanden für die Teilnahme an der Studie.

10.2 Publikationen

Postervortrag auf dem Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Hannover 19.-22.05.2004

Vortrag auf dem Donau-Symposium in Wroclaw, Polen 17-20.11.2004

XI. Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren in Saarbrücken/Dudweiler am 23.06.1968
Verheiratet seit 20.08.2005, ein Kind

Schulbildung

Grundschule Dudweiler	1974-1978
Gymnasium Dudweiler	1978-1986
Gymnasium am Rotenbühl 1986-1988 mit Abschluss Abitur	14.06.1988

Zivildienst

Rettungswache Malteser Hilfsdienst in Saarbrücken mit Ausbildung zum Rettungssanitäter	1991-1992
---	-----------

Hochschulausbildung

<u>Studium der BWL</u> an der Universität des Saarlandes	1988-1990
<u>Studium der Humanmedizin</u> an der <i>Universität Leipzig</i>	1992-1997
Physikum	26.08.1996
an der <i>Universität des Saarlandes</i>	1997-2000
Erstes Staatsexamen	24.03.1998
Zweites Staatsexamen	13.09.1999

Drittes Staatsexamen**26.10.2000****Famulaturen**

Urologische Klinik des Knappschafts Krankenhaus Sulzbach 02.1997-03.1997

Praxis für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie und
Flugmedizin bei Herrn Dr. med. Günther Poser, Freiburg 02.1998-04.1998
sowie 02.1999-03.1999

Abteilung Innere Medizin des Diakonie Fliedner Krankenhauses
in Neunkirchen 02.1999- 03.1999

Praktisches Jahr

Abteilung für Chirurgie an der Universität des Saarlandes 25.10.1999-13.02.2000

Abteilung für Radiologie an der Universität des Saarlandes 14.02.2000-04.06.2000

Abteilung für Innere Medizin an der Universität des Saarlandes 15.06.2000-24.09.2000

AIP

Saarland Klinik Kreuznacher Diakonie Fliedner Neunkirchen
bei Herrn Priv.Doiz.Dr.med. M. Frank 01.12.2000-31.05.2002

Assistenzarztstellen

SHG-Klinik Völklingen, Abt. Kardiologie,
bei Herrn Chefarzt Dr. med. Cem Özbek 01.06.2002-30.06.2003

Saarland Klinik kreuznacher Diakonie Fliedner Neunkirchen
bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Frank 01.07.2003-14.11.2005

Klinikum Saarbrücken, Abt. Kardiologie,
bei Herrn Prof. Dr. med. G. Gorge 15.11.2005-31.03.2008

Marienkrankenhaus Ottweiler, Abt. Kardiologie,
bei Herrn Chefarzt Dr. med. Klaus Lang 01.04.2008-31.03.2010

Honorararzttätigkeit

Freiberuflicher Honorararzt, deutschlandweit

01.04.2010-15.07.2012

Oberarztstellen

Nardinklinikum Landstuhl, Abteilung Innere Medizin,
bei den Chefärzten Herrn Dr. med. Michael Weber und
Herrn Dr. med. Stefan Kniele

16.07.2012- heute

Prüfung zum Facharzt für Innere Medizin

vor der Ärztekammer des Saarlandes am

10.05.2007